

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Gigon

Die Verwendung des Stufenphotometers bei der Cadmium-Reaktion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Kurt Vettiger

von Basel

BASEL 1950

Buchdruckerei Gasser & Cie. AG. Basel

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. A. Gigon

Die Verwendung des Stufenphotometers bei der Cadmium-Reaktion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Kurt Vettiger

von Basel

BASEL 1950

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Herrn
Prof. Dr. med. A. Gigon.

Tag der Promotion: 2. März 1950.



Die Verwendung des Stufenphotometers bei der Cadmium-Reaktion

Von KURT VETTIGER

I. Einleitung.

Im Dezember 1945 gaben *Wuhrmann* und *Wunderly* in der schweizerischen medizinischen Wochenschrift (11) eine einfache Schnellmethode für die Praxis zur Prüfung der Kolloidstabilität des Serums bekannt, die sie nach dem verwendeten Reagens Cadmiumsulfat Cadmiumreaktion nannten. Zusatz dieser Substanz zum Serum bewirkt bei durch Dysproteinaemie gestörter Kolloidstabilität das Auftreten einer starken Trübung, was im Zusammenhang steht mit einer Vermehrung der grobdispersen Serumproteine, besonders der γ -, unter Umständen auch der α -Globuline. Dies sowie die theoretischen Grundlagen der Reaktion wurden schon in jener ersten Publikation von den Autoren mitgeteilt, sodaß auf eine Wiederholung verzichtet werden kann.

Im Gegensatz zu den Zürcher Autoren macht *Berner* in einer jüngst erschienenen Arbeit (1) eine Verminderung des Albuminanteiles im Serum für das Auftreten der Trübung in erster Linie verantwortlich und mißt der Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper (γ -Globuline) nur eine geringe Bedeutung bei. Für die vorliegende Arbeit ist diese Streitfrage nicht von Bedeutung.

Eine ausführliche Besprechung der Stellung der Reaktion im Rahmen der übrigen, geläufigen Eiweißreaktionen, sowie das Verhalten bei den verschiedenen mit Bluteiweißverschiebungen einhergehenden Krankheiten erschien später in der Monographie von *Wuhrmann* und *Wunderly*: „Die Bluteiweißkörper des Menschen“ (13). Die Probe gibt einzig Aufschluß über Fehlen oder Vorhandensein einer abnormen Kolloidstabilität des Serums, ist somit unspezifisch, reagiert aber sehr empfindlich, wie Vergleiche mit anderen Kolloidstabilitätsprüfungen (Takatareaktion, Weltmann'sches Koagulationsband, Thymolprobe) zeigen (14).

Die Deutung des Ergebnisses im Rahmen eines bestimmten Krankheitsfalles bleibt Aufgabe des Klinikers und ist gerade wegen der großen Empfindlichkeit nicht immer leicht. Wichtig ist hierfür die Unterscheidung, ob das Serum einem febrilen oder afebrilen Organismus entstammt. Bei entzündlichen mit erhöhter Temperatur einhergehenden Krankheiten, also vor allem bei Infekten und Infektionskrankheiten sind die üblichen Eiweißreaktionen und damit auch die CdR in erster Linie direkter Ausdruck der Reaktionslage des reticuloendthelialen Systems (RES) in seiner Gesamtheit. Dabei können intra- und extrahepatische Abschnitte verschieden lang und verschieden stark beansprucht werden (13, S. 322). Daß beim afebrilen Organismus die CdR speziell zu den Lebererkrankungen und hier speziell zu den diffusen Leberparenchymschäden wichtige Beziehungen aufweist, kann nicht wundern bei der zen-

tralen Stellung, die dieses Organ im gesamten Eiweiß-Stoffwechsel und damit auch in dem der Blutproteine einnimmt. Beim Afebrilen führen demnach insbesondere zu einem positiven Reaktionsausfall: Leberzirrhosen aller Formen, eingeschlossen die sog. „cirrhose cardiaque“, ebenso die rückbildungsfähige Stauungsleber, weiter, wenn auch weniger häufig, die Hepatitis epidemica und der Icterus catarrhalis, Lebermetastasen maligner Tumoren, Verschlubikterus verschiedener Genese, sekundäre Leberbeteiligung bei Infektionskrankheiten, Leukaemien und perniziöser Anaemie. Positiv fällt die Probe ferner in einem hohen Prozentsatz aus bei subakuten und chronischen Formen der Glomerulonephritis, bei Nephrosklerosen und fast gesetzmäßig beim nephrotischen Syndrom. Nebst den Infektionskrankheiten und den zahlreichen unspezifischen Entzündungsprozessen, die durch Alteration des RES, wie erwähnt, zu positivem Ausfall führen können, wird ein solcher beim febrilen Organismus besonders in Fällen aktiver Lungentuberkulosen, Erythema nodosum, Pleuritis exsudat., sowie lobären und lobulären Pneumonien beobachtet. Diese Aufzählung ist mit Absicht nicht vollständig und soll nur das Hauptanwendungsgebiet der CdR umreißen. Wichtig aber ist zu berücksichtigen, daß eine fehlende Trübung das Bestehen einer Krankheit, auch einer schweren, progredienten nie ausschließt (*Wuhrmann*).

Die Ausführung der Reaktion gestaltet sich nach der Vorschrift *Wuhrmann's* und *Wunderly's* (11, S. 1128) wie folgt: „Zu 0,4 ccm durch Zentrifugieren frisch gewonnenem Serum werden mit dem Normaltropfenzähler (Ph. Helv. V) 4 Tropfen einer unbegrenzt haltbaren 0,4%igen Cadmiumsulfatlösung unter Durchmischen (Schütteln) zugesetzt, wobei nach 5 Minuten auf das Auftreten einer Trübung geachtet wird. Ein normales Serum von klinisch Gesunden wird dabei stets klar bleiben. Bei gewissen krankhaften Veränderungen macht sich eine deutliche Trübung mehr oder weniger stark geltend. Die direkte Ablesung der Trübung bereitet keine Schwierigkeiten, wenn sie vergleichend mit dem Nativserum immer am gleichen Ort und unter gleichen Beleuchtungsbedingungen vorgenommen wird. Uns hat sich die Betrachtung gegen den Himmel (Verschwinden des Fensterkreuzes) bewährt.“ Dank ihrer Einfachheit fand die Methode rasch vielerorts Eingang in die Praxis, wurde aber nicht selten von Praktikern und auch an Kliniken wieder fallen gelassen, mit der Begründung, die Reaktion sei zu empfindlich und führe viel zu häufig zu positiven Resultaten. Die Erklärung dafür liegt m. E. darin, daß die Autoren in ihrer ersten Veröffentlichung nur von einer deutlichen Trübung und von einem stets Klarbleiben eines normalen Serums des klinisch Gesunden sprachen. Wie noch zu zeigen sein wird, können nun aber sowohl bei Gesunden wie bei Kranken, bei denen das Vorliegen einer Dysproteinaemie und damit einer positiven CdR unwahrscheinlich ist, mehr oder weniger starke, jedenfalls aber nach Ablauf der vorgeschriebenen 5 Minuten von bloßem Auge deutlich erkennbare Trübungen auftreten, wobei natürlich die Abgrenzung gegen wirklichen positiven Ausfall erschwert wird. *Wuhrmann* und *Wunderly* haben denn auch später in der erwähnten Monographie (13, S. 176) dahin präzisiert, daß die Reaktion nur dann als positiv betrachtet werden dürfe, wenn bei Beobachtung des Gläschens gegen

das Fenster infolge der Trübung das Fensterkreuz tatsächlich nicht mehr sichtbar sei. Die Ergebnisse verschiedener Nachuntersucher, die übereinstimmend die von den ersten Autoren mitgeteilten Angaben im ganzen genommen bestätigen, liegen vor. So hat *Ninni* (6) die Probe bei 130 an den verschiedensten Krankheiten leidenden Patienten nachgeprüft, *R. Guglielmo*, *M. Pezza* und *V. de Franciscis* (3) untersuchten das Verhalten der Reaktion bei 150, *Rossi* (8) bei 200 Patienten mit Lungentuberkulosen, *Hauenstein* (4) an 100 leberkranken Personen und *Ziegler* (15) an 212 Kranken mit unspezifischen Lungenerkrankungen. Während *Wuhrmann* und *Wunderly* nur unterschieden zwischen starker Trübung = positiv, und fehlender, eventuell ganz geringgradiger = negativ, beobachteten die Nachuntersucher alle mehr oder weniger ausgesprochene Zwischenstufen und gelangten deshalb dazu, die Trübungsgrade mit Kreuzen zu bezeichnen (+) bis + bis ++ bis evtl. +++, wobei sie jedoch in der Bewertung dieser Trübungsgrade auseinandergehen, wodurch natürlich der Vergleich zwischen den Ergebnissen verschiedener Untersucher erschwert wird. So rechneten *Guglielmo* und Mitarbeiter geringe mit + bezeichnete Trübungen (= un opacamento appena apprezzabile) bereits zu den positiven Ergebnissen, während *Ninni* die zweifelhaften Resultate + (= leggero intorbidamento senza far perdere completamente la trasparenza al siero) und ebenso *Rossi* sie als gesonderte Gruppe anführen. *Hauenstein* dagegen zählt die zweifelhaften Resultate der negativen Gruppe zu und schließlich *Ziegler*, der nur schwach oder stark positive erwähnt, reiht beide bei der positiven Gruppe ein. Dabei bleibt teilweise erst noch unklar, was nun die einzelnen Bearbeiter unter den Bezeichnungen schwache, zweifelhafte, starke und sehr starke Trübung genau verstehen.

Um die Reaktion von subjektiver Bewertung möglichst unabhängig zu gestalten und um zu eindeutigen Vergleichswerten zu gelangen, schien es deshalb von Interesse, besonders im Hinblick auf die fraglichen Zwischenstufen, die auftretenden Trübungen mittels einer exakten Methode zu erfassen und auf ihre klinische Bedeutung zu untersuchen. Für die Messung der Trübungsintensität stand im Pulfrich'schen Stufenphotometer ein geeignetes Instrument zur Verfügung und es war nur die Ausarbeitung einer Technik nötig, die die Übertragung der Reaktion auf die durch die Anwendung dieses Instrumentes vorgezeichneten Bedingungen gestattete.

II. Technisches zur Verwendung des Stufenphotometers.

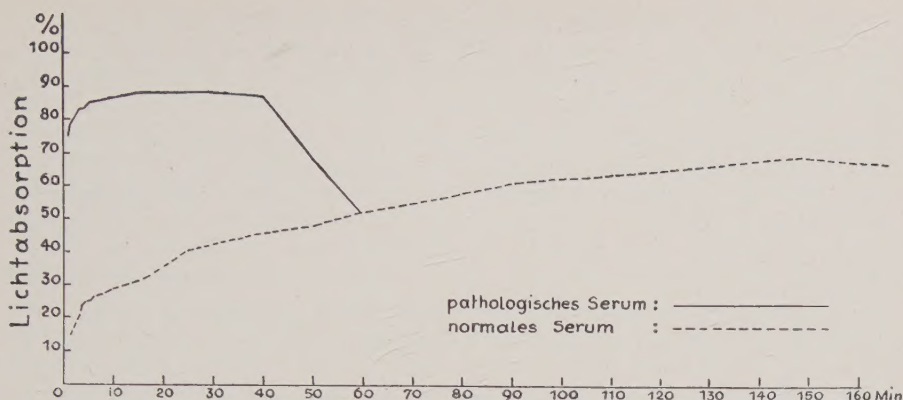
Um mich möglichst wenig von den Versuchsbedingungen *Wuhrmann's* und *Wunderly's* (11) zu entfernen, verwendete ich das gleiche Verhältnis zwischen Serum und Reagens und dieses selbst in derselben Konzentration. Die Menge der Lösungen mußte allerdings geändert werden, denn die für unsere Untersuchungen am besten geeignete Cuvette des Photometers war die von 0,5 cm Weite mit einer Kapazität von annähernd 1,8 ccm. Aus diesem Grund arbeitete ich mit einer Menge von 1,2 ccm Serum und 0,6 ccm 4%iger Cadmiumsulfatlösung. Sehr wichtig ist dabei, die verwendeten Mengen ganz peinlich exakt abzumessen, bewirkt doch schon ein Mehr oder Weniger von 0,005 ccm Reagens am Photometer eine Differenz in der

Lichtabsorption von 6 %. Zur Füllung der Cuvetten gebrauchte ich deshalb für Serum und Reagens je eine Mikropipette, die eine Abmessung auf 0,005 ccm erlaubte, wie denn auch bereits die italienischen Bearbeiter (3 und 6) die Verwendung von mittels Pipetten genau bestimmten Mengen des Reagens empfohlen hatten. In die Vergleichscuvette wurde statt Wasser ebenfalls 1,2 ccm Serum und 0,6 ccm physiologische Kochsalzlösung eingefüllt. Dies zur Ausschaltung von zwei Fehlermöglichkeiten, die durch die nicht selten nativen Trübungen oder ikterischen Verfärbungen der Seren hervorgerufen sein können. Als Maß der Trübungsintensität (TI) kann unmittelbar der prozentuale Anteil der durch die Lösung absorbierten Lichtmenge gelten, wie sich dieser leicht berechnen läßt aus der am Instrument direkt ablesbaren Menge des durchgelassenen Lichtes ausgedrückt in Prozent der Lichtdurchlässigkeit (volle Durchlässigkeit = 100 %). Was die Wahl des Farbfilters anbetrifft, so ist diese bedingt durch dessen Fähigkeit, das von der zu untersuchenden Lösung durchgelassene Licht zu absorbieren. Es ist jenes Filter zu wählen, welches den geringsten Lichtdurchlässigkeitswert aufweist, da bei diesem der Unterschied zwischen den beiden Lösungen am deutlichsten hervortritt, was die Einstellung erleichtert. Meine diesbezüglichen Untersuchungen mit 8 verschiedenen Farbfiltern führten zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 1.

Filter	S ₄₃	S ₄₇	S ₅₀	S ₅₃	S ₅₇	S ₆₁	S ₇₂	S ₇₅
Lichtdurchlässigkeit in Prozent	51	53	59	64	69	71	78	78

Diese Zahlen lassen erkennen, daß das Violettfilter S₄₃ für die Aufgabe das geeignetste wäre. Indessen ist es so wenig hell, daß die Messung aus diesem Grunde schwierig wird und das Blaufilter S₄₇ als nächstes vorzuziehen ist. Jedoch weist auch dieses zwei Nachteile auf. Für den Bereich von leichten bis mittleren Trübungen ist es sehr günstig und gestattet dank der guten Differenz in den Helligkeitswerten der beiden Halbscheiben eine leichte, rasche und zuverlässige Einstellung. Im Bereich der starken Trübungen, die ja am meisten interessieren, wird aber auch bei ihm die Lichtabsorption so stark, daß die Einstellung wenigstens für den weniger Geübten erschwert und unsicher wird. Ferner nimmt, wenn stark ikterisches Serum zur Untersuchung steht, die Lichtabsorption dieses Blaufilters sehr stark zu, ja nicht selten bis zur jede Messung verunmöglichenden völligen Extinktion. Am besten bewährt hat sich mir das Rotfilter S₆₁, da es sich gerade für Messungen im Bereich von 20–0 % Lichtdurchlässigkeit sehr gut eignet. Ich habe durchwegs alle Reaktionen mit dem Blau- und dem Rot-Filter gemessen, im folgenden werden aber stets nur die Rotfilterwerte angegeben. Die im Serum nach Zusatz des CdSO₄ auftretende Trübung ist nicht eine plötzliche. Die Schnelligkeit, mit der die Trübung auftritt, hängt von der Stärke der Reaktion ab. Bei ausgesprochen starker Reaktion steigert sich die Trübung bis zur Flokulation, die dann ihrerseits mehr oder weniger schnell als Niederschlag am Boden der Versuchscuvette ausfällt. Diese Präzipitation hat natürlich zur Folge, daß nach einer gewissen



Zeit die Menge des von der Lösung absorbierten Lichtes sich wieder vermindert. Das Auftreten einer Trübung habe ich photometrisch in jedem Fall nachweisen können, auch wenn es sich um das Blut von völlig gesunden, nüchternen Versuchspersonen gehandelt hat. Dem unterschiedlichen Verhalten in der Schnelligkeit der Trübungsbildung widmete ich mehrere Versuche. In Tabelle 2 ist das Verhalten der Trübung von 2 typischen Verlaufsarten, nämlich einem negativen und einem stark positiven Reaktionsausfall, tabellarisch zusammengestellt und in obiger Figur kurvenmäßig aufgezeichnet.

Tabelle 2.

Zeit in Minuten	Trübungsintensität in Prozent	
	normales Serum	pathologisches Serum
$\frac{1}{2}$	—	66,0
1	15,0	75,5
$1\frac{1}{2}$	—	79,5
2	17,0	80,5
3	20,0	83,0
4	—	83,5
5	24,5	84,8
7	—	85,2
10	28,0	86,0
15	31,0	87,2
20	35,0	87,4
25	40,0	—
30	42,0	87,8+
40	45,5	87,2
50	47,5	—
60	52,0	51,0
75	56,5	—
90	61,0	—
105	63,0	—
120	65,0	—
150	69,5+	—
180	66,0	—

(Bei + beginnender Niederschlag auf dem Boden der Cuvette.)

Der Verlauf der beiden Kurven zeigt, daß in einem normalen Serum, das 5 Minuten nach Beginn der Reaktion mit bloßem Auge eine schwache oder überhaupt keine Trübung erkennen läßt, die Ausflockung sehr langsam verläuft. Erst mehr als $2\frac{1}{2}$ Stunden nach Zusatz des Reagens ist ein Niederschlag festzustellen. In einem pathologischen, positiv reagierenden Serum, das bereits nach 5 Minuten die verlangte deutliche Trübung aufweist, tritt die Ausflockung aber so rasch ein, daß schon nach 30 Minuten, nicht selten schon nach 5 Minuten, ein Niederschlag auf dem Boden des Gefäßes sich abzusetzen beginnt. Ja, in Fällen von Leberzirrhosen, die die stärksten Reaktionen bewirken, war es sogar zuweilen nötig, vor Ablauf der 5 Minuten die Lösung nochmals aufzurühren, um die Messung durchführen zu können, da die massiven Flocken bereits sich niederzusenken begonnen hatten. Aus dem Verlauf dieser Kurven erklärt sich auch die Vorschrift, Ablesung und Bewertung der Reaktion nach 5 Minuten vorzunehmen. Da von diesem Zeitpunkt an die Ausflockung bei positiver Reaktion – wenn überhaupt – nur mehr langsam und um wenig zunimmt, folgt daraus, daß die Differenz zwischen einem positiven und einem negativen Serum ziemlich genau um diesen Zeitpunkt am größten ausfällt.

Aus dem Vergleich der beiden Kurven geht weiter hervor, daß der Unterschied zwischen der positiven und der negativen Reaktion in erster Linie auf der verschiedenen Schnelligkeit des Reaktionsablaufes beruht. Zwar besteht am Kulminationspunkt der beiden Kurven in der Quantität der Trübungsintensität ein Unterschied, doch ist er weniger ausgeprägt als der durch die verschiedene Reaktionsgeschwindigkeit bedingte. Drücken wir die mittlere Reaktionsgeschwindigkeit in den ersten 5 Minuten durch die photometrische Extinktion aus, so verhalten sich die Reaktionsgeschwindigkeiten wie die entsprechenden Extinktionen. Für die positive Reaktion ist $E = 0,661$, für die negative $E = 0,112$. Während den ersten 5 Minuten ist die mittlere Reaktionsgeschwindigkeit also $\frac{0,661}{0,112} = 6,4$ mal größer für das positiv als für das negativ reagierende Serum. Andererseits drückt das Verhältnis der Extinktionen im Zeitpunkt ihrer Trübungsmaxima die Intensität der Reaktionen aus. Für den positiven Fall beträgt $E = 0,914$, für den negativen $E = 0,515$. $\frac{E_p}{E_n} = 1,7$. Da diese Verhältniszahl wesentlich geringer ist, als jene der Reaktionsgeschwindigkeiten, kommt somit auch auf rechnerischem Wege zum Ausdruck, daß der Unterschied zwischen positiver und negativer Reaktion vorwiegend auf ihren Reaktionsgeschwindigkeiten beruht.

Bestimmung der Fehlergrenze.

Da die photometrische Messung zu einem genau festgelegten Zeitpunkt an einem sich noch in stetiger Veränderung befindlichen System vorgenommen werden muß, leuchtet es ein, daß von ihr nicht die gleiche Genauigkeit zu erwarten ist, als wie wenn an stabil bleibenden Verhältnissen gemessen werden kann. Zur Bestimmung der Fehlergrenze führte ich mit dem gleichen Serum 10 photometrisch gemessene Reaktionen aus. Dabei ergaben sich für Blaufilter S_{47} und Rotfilter S_{61} folgende Werte:

Tabelle 3.

S ₄₇ :	43,0	40,0	41,0	43,5	42,5	39,5	40,0	42,5	43,0	42,5
S ₆₁ :	62,0	58,0	59,0	60,0	58,0	57,0	57,5	59,0	62,0	60,5

Die Differenz beträgt für die Extremwerte beim Blaufilter 4, beim Rotfilter 5 %. Innerhalb dieses Spielraumes sind also Differenzen in den Resultaten von zwei sich folgenden Versuchen am gleichen Serum zulässig.

Ausführung der Reaktion.

Für die Verwendung des Pulfrich'schen Photometers zur quantitativen Bestimmung der Cadmiumreaktion hat sich mir folgende Arbeitsweise am besten bewährt:

In die beiden Cuvetten des Apparates gab ich genau je 1,2 ccm frisches, zentrifugiertes Serum. Der einen fügte ich genau 0,6 ccm 0,85%ige NaCl-Lösung bei, der anderen genau 0,6 ccm Cadmiumsulfatlösung einer Konzentration von 0,4 % kristallisiertem CdSO₄. Darauf habe ich den Inhalt der beiden Cuvetten mit einem, für jede von ihnen gesonderten, feinen, sauberen Glasstab sorgfältig gemischt. Genau 5 Minuten nach Zugabe des Reagens wurde am Stufenphotometer die Messung vorgenommen unter Verwendung des Rotfilters S₆₁. Am Instrument konnte die Menge des durchgelassenen Lichtes ausgedrückt in Prozent abgelesen werden; der reziproke Wert davon ergab die Menge des absorbierten Lichtes, also direkt die Intensität der Trübung. Die 5 Minuten begann ich zu rechnen von dem Moment an, da alles Reagens mit dem Serum in Berührung gekommen und durchmischt war. Zu vermeiden ist das Einblasen von Luft in die Flüssigkeit, denn durch das CO₂ könnte infolge Fällung eines Teiles der Globuline die Stärke der Trübung vermehrt werden. Deshalb habe ich den Inhalt der Pipetten einfach ausfließen lassen und dann die verbleibenden Tropfen ausgepreßt durch manuellen Druck auf den Ansaugschlauch der Pipetten. Mit jedem Serum wurden 2 Reaktionen ausgeführt und dabei die Stellung der Cuvetten gegeneinander vertauscht, also beispielsweise wurde bei der ersten Messung die Vergleichscuvette im linken, bei der zweiten im rechten Tubus des Apparates aufgestellt. Dies deshalb, da das übliche Vertauschen der Cuvetten innerhalb ein und derselben Messung nicht möglich war, ohne die 5-Minutengrenze wesentlich zu überschreiten. Dadurch konnten etwaige störende Einflüsse infolge unterschiedlicher Helligkeit der beiden Halbscheiben dennoch ausgeschaltet werden. Aus den Resultaten der beiden Reaktionen wurde der Mittelwert berechnet.

Auch mit dieser Modifikation ist die Reaktion noch einfach und rasch ausführbar.

III. Untersuchungsgut und Zusammenstellung sämtlicher Resultate.

Mit der beschriebenen Technik wurde die Reaktion an 230 Männern und Frauen ausgeführt. 196 mal handelte es sich um eine einmalige Untersuchung. Nebst 20 Versuchspersonen setzt sich das Untersuchungsgut vorerst aus 122 Patienten der medizinischen Poliklinik Basel zusammen. Es

zeigte sich aber bald, daß bei den Patienten der Poliklinik aus verständlichen Gründen nur verhältnismäßig sehr selten eindeutige, starke Trübungen auftraten. Da aber natürlich gerade deren photometrische Untersuchung von Interesse und eine angemessene Vertretung, sowohl negativer als auch positiver Resultate von Wichtigkeit war, wurde in der Folge eine Reihe von geeigneten Fällen, von denen dem Laboratorium der Poliklinik zu Untersuchungszwecken Blut zugeschiedt worden war, miteinbezogen. Es betraf dies in erster Linie Patienten der medizinischen Abteilung des St. Claraspitals in Basel und, dank besonderem Entgegenkommen von Herrn Prof. Massini, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen Dank ausspreche, 18 Patienten der Tbc-Station des Bürgerspitals Basel. Ferner wurde mir Blut von einigen Ärzten in und um Basel zur Untersuchung überwiesen. Meist konnte das weitere Schicksal der Patienten über längere Zeit verfolgt werden, sei es, daß sie ambulante Kunden der Poliklinik blieben oder in der Folge in baslerische Spitäler eintraten oder aber sei es, daß von den auswärtigen Ärzten die Unterlagen zur Verfügung gestellt wurden. In der folgenden Tabelle 4 sind die Ergebnisse aller Untersuchten in der Reihenfolge der zunehmenden Trübungsdichte zusammengestellt. Wo mehrere Cd-Werte vorlagen, war für die Einreihung in die Tabelle jeweils der erstgefundene Wert maßgebend. Später erhobene Resultate sind darunter in Kleindruck aufgeführt. Vergleichsweise sind, soweit sie erhältlich waren, die entsprechenden, gleichzeitigen Ergebnisse weiterer Kolloidstabilitätsprüfungen vermerkt. Die Blutsenkungsreaktion wurde durchwegs nach Westergreen im engen Röhrchen ausgeführt. Die Ausführung der Takatareaktion geschah nach *Staub-Jezler*, die Weltmann'sche Reaktion nach den Angaben ihres Autors.

Tabelle 4.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	CdR % TI	SR Tak. We B
1	A. Ferdinand	24	fraglicher Myocardschaden	5,0	2/4
2	S. Gertrud	36	vegetative Dystonie	7,0	3/8
3	B. Paula	25	Sinusitis maxillaris purul.	7,0	7/18
4	E. Jakob	36	Periduodenitis, Pericolitis	7,5	6/12
5	H. Alois	55	Aortensklerose	8,0	21/40
6	G. Pia	17	Vitium cordis comp.	9,0	10/23
7	G. Johanna	33	klinisch gesund	9,5	5/9 —
8	S. Hugo	58	Diabetes mellitus	10,5	3/9
9	B. Mety	40	leichte Hepatopathie	11,0	4/10
10	V. Kurt	27	gesund	12,0	1/3
11	S. Xaver	39	Verdacht auf Bleivergiftung	12,0	4/9
12	S. Hans	32	Hepatitis epid.	13,0	3/6
13	E. Albert	40	Status n. Hepatitis epid.	13,0	2/4
14	V. Oskar	39	Status n. Hepatitis epid.	13,0	9/21 — norm.
15	K. Hanny	59	Myodegeneratio cord. comp.	13,0	3/9
16	K. Mariette	17	fragl. Cholecystitis	13,5	6/18 —
17	D. Jakob	63	Struma permagna	13,5	2/6

Anmerkung. — Tak. = Takatareaktion; We B = Weltmann'sches Koagulationsband: kurz = Schwellenwert oberhalb 0,25%₀₀ CaCl₂; lang = Schwellenwert unterhalb 0,2%₀₀ CaCl₂.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	CdR % TI	SR Tak. We B
18	H. Leo	39	Status n. CO-Vergiftung	13,5	5/13
19	B. Dolores	25	Status n. Hepatitis epid.	14,0 11,0	5/14 5/12
20	B. Elly	28	Hepatopathie	15,0	5/13
21	A. Lina	30	Gastritis hypacida	16,0	15/36
22	G. Max	25	Hepatopathie	16,0	2/4
23	Z. Joseph	24	Gastroenteritis	17,0	1/3
24	S. Richard	46	Mitrialvitium comp.	17,0	3/6
25	J. Albin	24	Hepatopathie	17,5	2/4 —
26	M. Anton	27	gesund	18,0	1/2
27	D. Alois	51	Aortensklerose	18,0	10/22
28	H. Emma	50	Cholecystopathie	18,5	2/4
29	E. Charlotte	35	gesund	19,0	8/21
30	D. Ernst	47	Mitrialvitium comp.	20,0	5/10
31	S. Henry	30	Gastroenteritis	20,0	3/7
32	S. Justin	12	Dystrophia adiposogenitalis	20,0	
33	U. Yvonne	26	Struma diffusa	20,0	3/6
34	R. Leopold	26	Hepatopathie	21,0	1/2
35	R. Elsa	45	Vegetative Dystonie	21,0	4/12
36	S. Walter	29	Hepatopathie	21,0	1/3
37	B. Madeleine	51	Gastroptose	21,0	8/29
38	J. Rudolf	28	gesund	22,0	1/2
39	S. Leni	38	gesund	22,0	2/5
40	V. Gottlieb	59	Hepatopathie	22,0	14/31
41	A. Arthur	36	Gastritis	22,0	1/3 —
42	A. Elsa	40	Mitrialvitium comp.	22,5	2/5
43	J. Elise	53	Cystitis acuta	23,0	8/18
44	H. Kalmar	40	klinisch gesund	23,0	2/5
45	D. Madeleine	23	Hepatopathie	24,0	9/28
46	H. Oskar	23	Gastritis	24,0	3/7
47	G. Hans	64†	Chron. Glomerulonephritis	24,0 74,0	65/90 —
48	W. Odilie	23	Cholecystopathie	25,0	7/17
49	N. Josephine	68	Arthritis chronica	25,0	21/46
50	A. Hans	65	Aortensklerose	25,0	3/5
51	E. Silvio	24	gesund	26,0	1/3
52	S. Justin	39	Asthenie	26,0	4/9
53	E. Josephine	31	Muskelrheumatismus	27,0	
54	S. Marie	59	Leberzirrhose	27,0	97/120 + lang
55	H. Henry	41	haemolytischer Icterus	27,0	2/6
56	A. Wilhelm	33	Nebenniereninsuffizienz	27,0	4/13
57	H. Margrit	36	Hydrosalpinx	27,5	14/31
58	T. Katharina	75	Ca-ventriculi	28,0	15/38
59	K. Alfred	66	Cystitis bei Prostatahypertrophie	28,5	6/20
60	W. Franz	28	gesund	28,5	1/2
61	R. Hugo	41	Essentielle juvenile Hypertonie	29,0	3/10 — kurz
62	K. Joseph	36	Gastritis	30,0	5/12
63	W. Margrit	38	Riehl'sche Melanose	30,0	6/16
64	M. Steffi	51	Myocardschaden	30,0	16/38
65	F. Anton	27	gesund	30,0	1/2
66	M. Traugott	42	Chron. Glomerulonephritis	30,5	7/18

Nr.	Name	Alter	Diagnose	CdR % TI	SR	Tak. We B
67	K. Joseph	32	Enteritis	30,5	2/5	—
68	M. Louise	49	hypochrome Anaemie	31,0	6/19	
69	L. Henry	61	Perniciöse Anaemie	31,0	13/30	
70	M. Emma	42	Spondylarthrose	31,0	10/29	
71	B. Ernst	39	Chron. Gastritis und Duodenitis	31,0	6/19	
72	G. Elisabeth	39	Cholecystopathie	32,0	12/31	
73	G. Jaques	46	Stauungsleber	32,0	3/6	— norm.
74	C. Marcel	30	Status nach rezidivierender Hepatitis	32,0	2/5	
75	S. Ernst	26	Vegetative Dystonie	32,5	1/3	—
76	M. Martha	43	Leichte Hepatopathie	32,5	5/15	
77	G. Betty	52	Pyelitis	32,5	13/30	
78	T. Rudolf	24	gesund	32,5	1/2	
79	W. Louise	34	Morbus Basedow	32,5	6/15	
80	S. Franz	21	gesund	33,5	3/8	
81	H. Berta	45	Hepatopathie	34,0 48,0	5/10	—
82	S. Rosa	52	Hepatitis epidemica	34,0	4/10	
83	M. Charles	42	Hepatitis epidemica	34,5	3/5	—
84	H. Gustav	49	Gastritis hyperacida	34,5	17/39	—
85	H. Albert	27	Pankreasinsuffizienz	35,0	1/2	norm.
86	S. Albert	62	Aortenvitium comp.	35,0	16/38	
87	V. Margrit	32	gesund	35,0	5/10	
88	E. Yvonne	28	gesund	35,5	4/11	
89	K. Blanche	47	Cholecystitis	35,5	21/45	
90	K. Anna	65	Arthrosis deformans	35,5	26/47	
91	R. Leo	45	gesund	36,0	2/4	
92	U. Albert	58	Ulcus duodeni	37,0	7/20	—
93	O. Gertrud	25	Cholecystopathie	37,0	7/12	
94	L. Rosa	48	Polyarthrititis chron.	37,5	4/11	
95	B. Claudio	51	Essentielle Hypertonie	38,0	2/5	—
96	M. Hermann	51	Migraene	38,0	3/8	
97	S. Olga	50	Lues III	38,0	10/26	
98	C. Louise	33	Hepatopathie	38,0	4/12	
99	G. Stephan	25	gesund	38,0	3/6	
100	R. Bruna	26	Hepatitis epidem.	38,5	25/53	
101	M. Ruth	16	Gastritis hyperacida	38,5	3/8	
102	P. Olga	42	Cholangitis	39,5	27/53	—
103	V. Cyrill	32	gesund	40,0	6/15	
104	K. Paul	41	Status nach sek. Anaemie	40,0	3/8	
105	H. Albert	63	Muskelrheumatismus	40,0	7/19	
106	S. Theresia	47	Hepatopathie	40,0	7/9	
107	W. Ferdinand	27	gesund	41,0	1/3	
108	J. Rosette	71	Enteritis	41,0	30/54	
109	B. Olga	34	Cholecystitis	42,0	27/49	
110	E. Marcus	30	gesund	42,0	3/9	
111	M. Helene	26	Cholecystopathie	42,0	5/14	
112	W. Constant	59	Digitus mortuus	42,0	2/5	—
113	S. Franz	20	Verdacht auf Hepatitis ep.	42,5	5/17	
114	S. Elise	52	Cholecystitisrecidiv	42,5	13/32	
115	R. Alfred	34	Tbc. pulm.	43,0	13/37	

Nr.	Name	Alter	Diagnose	CdR % TI	SR Tak. WeB
116	B. Gertrud	40	Hepatopathie	43,0	10/26
117	G. Richard	27	Tbc. pulm.	44,5	9/21
118	B. Gustav	47	Lues III. Myocardschaden	45,0	28/63
119	M. Joseph	45	Ulcus ventriculi	45,0	1/2 —
120	G. Litwina	28	Gastritis	45,0	9/29
121	S. Sophie	42	Essentielle Hypertonie	45,0	5/12
122	W. Karl	50	Hepatopathie	45,0	4/8 — norm.
123	P. Valentine	52	Cholecystitis chron. bei Cholelithiasis	45,0	6/12 —
124	R. Baptiste	62	Chron. myeloische Leukaemie	46,0	4/11
125	O. Joseph	42	Periduodenitis	46,0	1/3 —
126	N. Oskar	26	Hepatopathie	46,5	8/22
127	W. Rudolf	54	Rhinopharyngitis	46,5	10/23
128	Z. Eduarda	60	polyglanduläre Insuffizienz	47,0	10/38
129	B. Johann	31	Malaria tertiana (afebril)	48,0	4/5
130	T. Margrit	36	Cholecystopathie	48,0	7/16
131	R. Liesel	33	Spondylitis tbc.	48,0	32/58
132	K. Martha	41	Essentielle Hypertonie	49,2	5/9
133	J. Meta	64	Lebermetastasen bei Ca. des Colon ascendens	49,0	50/86
134	H. Ernst	66	Myocardschaden	49,5	4/10 —
135	D. Jakob	49	Chron. Glomerulonephritis	49,5	15/37
136	S. Marie	61	Spondylarthrosis	49,5	16/38
137	L. Marie	34	Gastritis	50,0	8/24
138	G. Joseph	25	gesund	50,0	3/7
139	B. Ida	34	Hepatopathie	50,5	13/37
140	H. Rosalie	33	Cholecystopathie	51,0	7/20
141	R. Arthur	27	gesund	51,0	2/4
142	T. Joseph	49	Chron. Glomerulonephritis	51,0	87/
143	R. Adolf	66	Status n. Lobärpneumonie vor 6 Wochen	53,0	57/95 —
144	H. Jules	71	Essentielle Hypertonie	53,0	3/5
145	S. Joseph	44	Stauungsleber	53,0	2/6 —
146	B. Marie	50	Hepatitis epidemica	54,0	39/80 —
147	H. Erna	41	Cholecystitis chron.	54,5	22/44
148	H. Lasar	63	Stauungsleber	55,0	3/7
149	A. Antoine	71	Arthrosis deformans	55,0	19/31
150	M. Eugen	25	Hepatitis epidemica	55,0	5/15 —
151	G. Wilhelmine	62	Hepatitis epidemica	40,0	9/22 —
152	E. Joseph	33	gesund	55,0	18/41
153	K. Erich	49	Chron. Bronchitis	55,0	1/2
154	R. Paul	32	Chron. Glomerulonephritis	55,5	24/49
155	S. Gerhard	23	Hepatitis epidemica	55,5	108/128
156	S. Hans	44	Hepatitis epidemica	62,5	69/118
157	H. Oskar	40†	Primäres Leber-Ca	56,0	12/24
158	L. Linda	25	Tbc. pulm.	58,0	27/2 +
				59,5	50/87 —
				16,0	58/88 —
				59,5	9/20
				86,5	48/86 —
				60,0	88/122 —
					43/82 —

Nr.	Name	Alter	Diagnose	CdR % TI	SR	Tak.	WeB
159	B. Johanna	40	Tbc. pulm.	60,0	22/46		
160	H. Karl	51	Hepatitis epidemica	60,5	1/2	—	
161	M. Lina	69	Chron. Cholecystitis	61,0	38/69	—	
162	B. Beatrice	42	Hepatitis epidemica	61,0	2/7	—	
163	Z. August	67	Stauungsikterus durch Stein	61,0 71,0 67,0	12/32 22/45	—	norm. + norm.
164	P. Martha	47	Tbc. pulm.	62,5	52/82		
165	R. Frieda	38	Polyarthrititis rheum.	63,0	17/42	—	
166	S. Arthur	31	Arsen-Hepatitis bei Lues II	63,0	7/32		
167	S. Carl	47	Tbc. pulm.	63,5 63,5	12/36 14/34		
168	G. Karl	52	Gastroenteritis	63,5	6/14	—	
169	S. Emma	65	Hepatopathie	64,0	11/30		
170	G. Karl	71	Arteriosklerosis cerebri	64,0	12/32		
171	C. Ida	69	Chron. Glomerulonephritis	65,5	63/90		
172	Z. Albert	27	Tbc. pulm	66,5 53,5	22/51 7/24		
173	B. Theodor	30	Tbc. pulm.	66,5	31/65		
174	S. Robert	64†	Nephrosklerose (Uraemie)	67,5	57/93		
175	R. Jeanne	35	Filariosis loa	69,0	8/25	—	
176	P. Bertha	48†	Hepatitis epidemica	69,0	6/18	—	
177	K. Elsie	32	Hepatitis epidemica	69,5 57,0	42/88 28/69		
178	H. Margret	31	Tbc. pulm.	70,0	84/110		
179	P. Hans	51†	Lebermetastasen bei Ca ventriculi	70,0	40/66		
180	L. Karl	67	Aortenaneurysma, Lues III	70,0	23/57		
181	F. Elise	68	Stauungsleber u. Stauungsbronchitis	71,0	45/75		
182	N. Louise	66	Leichte Stauungsleber	71,5	22/44		
183	L. Eugenie	72	Stauungsleber	72,5 61,0	9/19 7/15	—	lang
184	M. Anton	64†	Atypische perniciöse Anaemie	72,5	60/110		
185	W. Jakob	64	Stauungsikterus durch Stein	73,0 81,0 74,0	6/19 5/17	—	
186	S. Adam	64	Status n. Cholecystitis ac. mit Verschußikterus	73,0	30/60	—	
187	S. Louis	29	Hepatitis epidemica	73,0 62,5 43,0 28,0	5/15 5/12 3/6 3/5	—	lang
188	M. Peter	50†	Hepatitis epidemica	73,0	5/10	—	
189	K. Jeanne	59	Lebermetastasen bei Ca-Ventriculi	73,5	75/117	—	
190	S. Elsa	68†	Lebermetastasen und Verschuß- ikterus bei Pankreas-Ca.	73,5	20/47		
191	S. Babette	73	Lebertumor bei Lues III	74,0	80/121	—	
192	V. Marie	61	Cholecystitis chron. mit akutem Schub	74,5 56,0 65,0 51,0	9/23 7/14 31/58 10/27	—	
193	G. Karoline	73†	Hepatitis epidemica	75,5	14/29	—	
194	S. Aloisia	48†	Hepatitis epidemica	75,5		—	
195	B. Fritz	62	Tbc. pulm.	76,5 69,5	70/100 85/110		

Nr.	Name	Alter	Diagnose	CdR % TI	SR Tak.	WeB
196	W. Babette	54	Hepatitis epidemica	77,0	7/23	+
197	M. Lilly	55	Cholecystitis acuta bei Cholelithiasis	77,5 86,5	56/95 60/97	— kurz kurz
198	B. Laura	56	Hepatitis epidemica	78,0 74,0 73,0 70,0 56,0	53/89 39/60 42/76 43/71 37/51	— + + + +
199	A. Joseph	33	Malaria tertiana (febril)	78,5 58,0	20/32 6/28	
200	R. Hans	22†	Ileitis terminalis recid.	79,0	9/23	—
201	C. Emilia	28	Tbc. pulm. Pleuritis exsud.	81,0	117/123	
202	P. Ernst	29	Tbc. pulm.	83,0	90/120	
203	K. Lea	27	Hepatitis epidemica	83,0	53/72	+
204	V. Elise	38	Tbc. pulm. Laryngitis tbc.	83,5 67,0	139/144 30/64	
205	M. Hermann	38†	Tbc. pulm. ulceröse Darmtbc.	84,0	81/115	
206	S. Johann	83†	Verschlußikterus durch Ca. des Ductus choledochus	84,5		—
207	K. Paul	51	Stauungsleber bei Endocarditis acuta (febril)	84,5 80,0	24/48 —	
208	K. Marie	47	Tbc. pulm.	85,0 79,0	113/130 55/89	
209	F. Marie	72	Tbc. pulm.	86,0	65/100	
210	K. Max	47	Lebermetastasen bei Ca-oesophagi	86,5	—	—
211	S. Marie	77	Cirrhose cardiaque	86,5 96,4 67,0 71,0	27/48 41/68 27/55 24/54	— — — —
212	S. Elsa	52	Hepatitis epidemica	87,0	34/60	+
213	H. Louise	66†	Stauungsleber	87,0	85/100	—
214	F. Louise	78	Hepatitis epidemica	88,0	112/119	+
215	B. Margrit	39	Akutes Ekzem (febril)	88,5	13/22	
216	A. Lydia	29	Akute Polyarthrit (febril)	88,5	124/130	+
217	T. Johann	33	Handphlegmone (febril)	88,5	7/26	
218	G. Fritz	39†	Ikterus infectosus Weil (febril)	89,0		
219	L. André	43	Thrombophlebitis	89,5	108/118	—
220	K. Martha	75	Bronchopneumonie (febril)	90,0	74/118	— norm.
221	B. Joseph	33	Tbc. pulm. Mischinfektion Diabetes mell.	90,5 96,0	89/106 48/86	—
222	S. Helene	64	Leberzirrhose	91,0 98,9	79/97 88/95	+ lang
223	M. Veronika	24†	Tbc. pulm. Stauungsleber	91,5	115/130	
224	L. Ernst	58	Leberzirrhose	91,5	17/41	—
225	G. Ineda	57†	Mantelabszeß um Femur (febril)	92,0	85/118	
226	R. Franz	60†	Leberzirrhose (Hannot)	95,3	41/68	+ lang
227	N. Lina	34	Leberzirrhose	95,4 91,5	48/55 —	+ —
228	S. Kaspar	60	Leberzirrhose	97,5	121/130	+
229	R. Albert	44	Leberzirrhose	98,0	21/43	+
230	B. Paul	51†	Leberzirrhose	98,6	45/72	+ lang

IV. Diskussion der Ergebnisse.

Wie aus einem ersten Überblick über die Resultate der Tabelle 4 zu erkennen ist, steigt bei den 230 Fällen die Lichtabsorption, bedingt durch die entstandene Serumtrübung, von 5 bis 98,6 % kontinuierlich an, indem 5 Minuten nach Zusatz des Reagens in jedem menschlichen Serum eine photometrisch meßbare Trübung entstanden war. Zwischen den beiden Grenzwerten kann also jede beliebige Trübungsintensität vorkommen. Irgendeine Zaesur war in der Reihenfolge der Resultate nirgends zu erkennen und damit fiel die einfache Unterscheidung in starke Trübung = positiver, keine oder nur ganz geringgradige Trübung = negativer Reaktionsausfall weg. Es ergab sich daraus die Aufgabe, auf der Skala aller Trübungswerte jene Grenze zu finden, jenseits der die Trübungsdichten als pathologisch zu betrachten waren und somit dem Begriff der positiven Reaktion im Sinne von *Wuhrmann* und *Wunderly* (11 und 13) entsprachen. Einfache Rückschlüsse aus den Ergebnissen der übrigen Eiweißreaktionen wie Senkungsgeschwindigkeit, Takatareaktion und Weltmann'schem Koagulationsband auf die Bewertung der Trübungsintensität waren nicht zugänglich, denn zwischen dem Ausfall der einzelnen Reaktionen wurde von allen Untersuchern nur eine gewisse Parallelität, aber keine Gesetzmäßigkeit gefunden. Wenn auch eine positive CdR meist von beschleunigter SR, verkürztem oder verlängertem KG und oft von positiver Takatareaktion begleitet ist, so wurden doch immer wieder von allen Untersuchern bei negativen Cadmiumreaktionen hohe Senkungsreaktionen festgestellt und umgekehrt. Ferner wird die CdR fast übereinstimmend als empfindlicher als die Takatareaktion angesehen, sodaß eine negative Takatareaktion durchaus nicht den gleichzeitigen Cd-Wert zu einem ebenfalls negativen stempelt. Schließlich fanden sich häufig neben normalen Koagulationsbändern, in diesen Fällen dann sog. „stummen“, positive Cd-Reaktionen.

Es sollen deshalb im folgenden an einigen Krankheitsgruppen, deren übliche Reaktionsweise nach der Originalmethode schon bekannt ist und die in einer hinreichenden Anzahl von Fällen im Untersuchungsgut vertreten sind, die gefundenen Trübungswerte zur Gesamtheit der klinischen Bilder und Laboratoriumsbefunde in Beziehung gesetzt werden, um daraus ihre Bewertung vornehmen zu können. Vorgängig soll aber noch an einer Reihe von gesunden Versuchspersonen das physiologische Verhalten abgeklärt werden.

1. Trübungswerte bei Gesunden.

Zur Festlegung jenes Trübungsbereiches, der einem negativen Ausfall im Sinne von *Wuhrmann* und *Wunderly* entspricht und als physiologisch gelten muß, habe ich die CdR an 20 mir seit längerer Zeit als gesund bekannten Versuchspersonen ausgeführt. Zu diesen stoßen noch 2 Personen, die die Poliklinik zum Zwecke einer Kontrolluntersuchung aufsuchten und die vom Untersucher als völlig gesund bezeichnet wurden. Die jüngste dieser Versuchspersonen war 21, die älteste 45 Jahre alt. Insgesamt handelte es sich um 5 Frauen und 17 Männer. Gleichzeitig mit der CdR wurde an den stets nüchternen Individuen eine SR ausgeführt. Zur besseren Übersicht sind die Resultate in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5.

			CdR % TJ	SR
1.	G. Johanna	33 j.	9,5	3/9
2.	V. Kurt	27 j.	12,0	1/3
3.	M. Anton	27 j.	18,0	1/2
4.	E. Charlotte	35 j.	19,0	8/21
5.	J. Rudolf	28 j.	22,0	1/2
6.	Sch. Leni	38 j.	22,0	2/5
7.	H. Kalmar	40 j.	23,0	8/18
8.	E. Silvio	24 j.	26,0	4/9
9.	W. Franz	28 j.	28,5	1/2
10.	F. Anton	27 j.	30,0	1/2
11.	T. Rudolf	24 j.	32,5	1/2
12.	S. Franz	21 j.	33,5	1/2
13.	V. Margrit	32 j.	35,0	5/10
14.	E. Yvonne	28 j.	35,0	4/11
15.	R. Leo	45 j.	36,0	2/4
16.	G. Stephan	25 j.	38,0	3/6
17.	V. Cyrill	32 j.	40,0	6/15
18.	W. Ferdinand	27 j.	41,0	1/3
19.	E. Marcus	30 j.	42,0	3/9
20.	G. Joseph	25 j.	50,0	3/7
21.	R. Arthur	27 j.	51,0	2/4
22.	E. Joseph	33 j.	55,0	1/2

Die bei diesen Gesunden festgestellten Trübungsichten bewegen sich also in einem recht breiten Rahmen, nämlich zwischen 9,5 und 55,0 % Lichtabsorption. Dabei entspricht eine Absorption von 50 und mehr % einer für das unbewaffnete Auge leicht erkennbaren, ja beträchtlichen Trübung. Die 22 Resultate verteilen sich wie folgt:

von 0–19 % Lichtabsorption: 4
 von 20–39 % Lichtabsorption: 12
 von 40–59 % Lichtabsorption: 6

Bei 3 Personen konnte die Bestimmung ein zweites Mal ausgeführt werden, wobei der zeitliche Abstand zwischen den beiden Reaktionen ein verschiedener war. Das eine Mal betrug er genau 4 Monate und der Trübungswert nahm in dieser Zeit um 18 % zu, indem er von 19,0 auf 37,0 % anstieg, ohne daß die SR eine Veränderung zeigte. Bei einem zweiten Fall lagen die Reaktionen bloß 2 Tage auseinander. Die Trübungsintensität blieb praktisch gleich, da die Abnahme von 4,5 %, nämlich von 35,0 auf 30,5 noch innerhalb der Fehlergrenze liegt. Die 3. Versuchsperson konnte nach 1½ Monaten nochmals untersucht werden. Gegenüber dem ersten Resultat von 55 % ergab das 2. bloß noch 39,5 %, also eine Abnahme um 15,5 %. Die Senkungsreaktion zeigte auch hier praktisch keine Veränderung. In den zwei Fällen, bei denen beträchtliche Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen auftraten, waren in der Zwischenzeit keinerlei subjektive oder objektive Veränderungen des Befindens bemerkbar geworden. Im Verlaufe der Zeit kann der Stärkegrad der Trübung also bei Gesunden

recht ausgeprägten Schwankungen unterliegen, ohne daß diesen Veränderungen eine weitere Bedeutung zuzumessen wäre. Wie noch zu zeigen sein wird, steht dies im Gegensatz zum Verhalten von pathologischen Trübungen, da bei diesen zwischen dem Wechsel der Trübungsstärken und Veränderungen des klinischen Bildes sich fast stets ein direkter Zusammenhang aufzeigen läßt. Hier aber sind die Trübungsschwankungen als Ausdruck des beständigen und physiologischen Wechsels in Struktur und Zusammensetzung der Serumproteine als Folge des kontinuierlichen Werdens und Vergehens aufzufassen. Freilich konnte ich andererseits an einer Patientin, deren Resultate ebenfalls in diesen Normalbereich fielen und die auch zur Zeit der Untersuchung nicht manifest krank war, noch nach Monaten eine geradezu frappante Konstanz der Trübungsdichte feststellen (Tab. 4, No. 19).

Bei 3 Versuchspersonen hatte ich Gelegenheit, die Reaktion 2 Stunden nach einem üblichen Frühstück, bestehend aus 2 Tassen Milchkaffee, Brot, Butter und Konfitüre zu wiederholen. Die gefundenen Resultate verhielten sich uneinheitlich.

Tabelle 6.

Cd-Wert vor Frühstück	Cd-Wert nach Frühstück	Differenz
12,0 %	22 %	+ 10 %
37,0 %	31,5 %	— 5,5 %
30,5 %	32,0 %	+ 1,5 %

Eine Zunahme, die den höchsten Normalwert überschritten hätte, was allein praktisch von Bedeutung gewesen wäre, trat jedenfalls nicht ein. Nach der Originalmethode haben *Bubb* und *Pedrazzini* (7) an 130 Fällen die weitgehende Unabhängigkeit der Cd-Reaktion von der Nahrungsaufnahme nachgewiesen. Den Wechsel eines negativen Resultates in ein eindeutig positives haben sie ebenfalls nie beobachten können.

Zusammenfassung: Die Cd-Werte von 22 gesunden Individuen lassen erkennen, daß eine Trübung des Serums 5 Minuten nach Zusatz des Reagens stets eintritt, daß aber Trübungsintensitäten bis 55 % als normal betrachtet werden müssen. Innerhalb dieses Normalbereiches können im Laufe der Zeit auch bei Gesunden ohne ersichtlichen Grund Schwankungen der Trübungsdichten auftreten, die durch physiologische Vorgänge erklärt werden dürften. Nahrungsaufnahme führte an 3 gesunden Versuchspersonen zu uneinheitlichen Veränderungen der Trübungsdichten, jedenfalls aber nicht zu einem Überschreiten des Normalbereiches.

2. Trübungswerte bei Leberzirrhosen.

Unter den nicht infektiösen Erkrankungen, bei denen mit größter Regelmäßigkeit ein pathologischer Reaktionsausfall zu erwarten ist, stehen (nach dem im Untersuchungsgut nicht vertretenen nephrotischen Symptomenkomplex) an erster Stelle die Leberzirrhosen. Nach *Hauenstein* (4) ist bei ihnen in 75 % der Fälle mit einem positiven Resultat zu rechnen und *Wuhrmann* (13) weist noch besonders auf die in der Regel sehr starke Intensität der Trübung hin. Somit durfte angenommen werden, daß die bei

den untersuchten Leberzirrhosen photometrisch gefundenen Trübungswerte mit wenigen Ausnahmen als pathologisch betrachtet werden dürfen. Da für den Zweck der vorliegenden Arbeit möglichst eindeutige, typische Resultate wünschbar waren, wurden nur klinisch sicher diagnostizierte, unzweifelhafte Fälle berücksichtigt, die möglichst nicht von den Reaktionsausfall beeinflussenden Komplikationen begleitet waren. Bei 2 Fällen bestanden zwar subfebrile Temperaturen, denen aber nach *Hauenstein* bei Leberzirrhosen keine wesentliche Bedeutung für den Ausfall der Reaktion zukommt. Bei einem Patienten stellte sich zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung eine Kreislaufkomplikation ein. Ein Patient konnte der Sektion zugeführt werden, die die Diagnose bestätigte. Trotz der geringen Anzahl von 8 untersuchten Fällen können diese für die gestellte Aufgabe genügen, da ihre Ergebnisse, die in Tabelle 7 zusammengefaßt sind, fast einheitlich und jedenfalls ganz eindeutig ausfielen.

Tabelle 7.

Leberzirrhosen

		TI in %	SR	Bil. ¹⁾ mgr. %	
1. St. Marie	59 j.	27,0	97/120	0,65	Takata pos. Weltmann verlängert
2. Sp. Helene	64 j.	91,0	79/97	3,02	Takata neg. Weltmann verlängert
3. L. Ernst (subfebril)	57 j.	91,5	17/41		Takata pos.
4. R. Franz (subfebril)	60 j.	93,3	43/68	1,4	Takata pos. Weltmann verlängert
5. N. Lina	34 j.	95,4	48/55	2,73	Takata pos.
6. St. Kaspar	60 j.	97,5	121/130		Takata pos.
7. R. Albert	44 j.	98,0	21/43		Takata pos.
8. B. Paul	51 j.	98,6	45/72	4,10	Takata pos. Weltmann verlängert

Mit Ausnahme des ersten Patienten zeigten alle anderen außerordentlich starke Trübungen von 90 und mehr Prozent Lichtabsorption. Gleich hohe Trübungswerte fand ich sonst nur bei schweren, infektiösen Prozessen, mit Komplikationen vergesellschafteten Lungentuberkulosen und bei einer Stauungszirrhose nach Eintritt einer akuten Kreislaufverschlechterung (vgl. Tab. 4, No. 211, 220, 221, 223, 225). Daß es sich bei solch hohen Absorptionswerten, die einer bei Betrachtung von bloßem Auge als sehr stark zu taxierenden Trübung entsprechen, um im Sinne von *Wuhrmann* und *Wunderly* positive, also pathologische Resultate handelt, ist klar. Bestätigend tritt dazu der meist typische Ausfall der SR, Takata- und Weltmannprobe, die in ihrem übereinstimmend pathologischen Verhalten das Vorliegen einer ausgeprägten Dysproteinaemie ihrerseits beweisen.

Zweimal konnte die Reaktion nach $3\frac{1}{2}$ Wochen wiederholt werden (Tab. 4, No. 222 und 227), wobei die Ergebnisse nur geringe Schwankungen ergaben. Einmal fand sich bei klinisch stationärem Zustand eine

¹⁾ Serumbirubinbestimmung nach *Jendrassik*.

nichts besagende Abnahme der Trübungsdichte um 4 %, von 95,4 auf 91,5 % (Fehlergrenze 5 %!), das anderemal aber im Zusammenhang mit einer in der Zwischenzeit eingetretenen akuten Kreislaufdekompensation eine Verstärkung der Trübung um 7 %, nämlich von 91,0 auf 98,9 %, bei gleichzeitigem Rückgang der Senkungsreaktion. Nebenbei ist dies ein Beispiel für die Empfindlichkeit der Probe auf Zustandsveränderungen im Organismus und für deren feines Erfassen mittels der photometrischen Methode.

Ebenso eindeutig fiel das Resultat beim ersten Fall aus. Seine Trübung von 27 % – dem unbewaffneten Auge eben als leichter Schleier imponierend – entspricht zweifellos einem negativen Ergebnis. Weshalb die CdR, im Gegensatz zu den übrigen Indikatoren einer Dysproteinaemie, hier versagt hat, ließ sich nicht entscheiden. Jedenfalls aber stellt der Fall ein Beispiel dar für die mögliche Diskrepanz im Ausfall der verschiedenen Eiweißreaktionen, da diesen voneinander verschiedene Veränderungen der Proteinfineinstruktur zu Grunde liegen müssen, die wohl häufig zusammen vorkommen können (umso eher, je schwerer der Grad der Störung ist), aber nicht müssen. Leider konnte die Reaktion bei der Patientin, einer Frau aus dem nahen Elsaß, nicht wiederholt werden, da sie, trotz mehrmaliger Aufforderung, die Poliklinik nie mehr aufsuchte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Trübungen von 90 und mehr Prozent sicher pathologische Resultate darstellen und daß solche Trübungswerte bei Ausschluß unspezifischer Ursachen für fortgeschrittene Leberzirrhosen geradezu charakteristisch sind.

3. Trübungswerte bei *Hepatitis epidemica*.

Die sehr hohen Trübungswerte, wie sie eben bei ausgebildeten Leberzirrhosen gefunden wurden, ließen sich ohne weiteres als pathologische Resultate erkennen. Nun war jedoch von Anfang an anzunehmen, daß auch geringeren Trübungsintensitäten eine pathologische Bedeutung zuzumessen ist, in Frage stand nur, von welchem Grad der Trübungsstärke an die Berechtigung dazu vorhanden ist. Die Grenze kurzerhand beim höchsten Normalwert, d. h. bis 55 % TI zu ziehen, war, wie sich bald ergab, unbefriedigend. Einerseits wird dies sogleich ersichtlich bei einem Blick auf die Diagnosen jener Fälle der Tabelle 4, die Trübungsintensitäten um 60 % aufweisen, andererseits wird es gerade aus den Darlegungen dieses und des nächsten Abschnittes mit aller Deutlichkeit hervorgehen. Für die Trübungen bei *Hepatitis epidemica* sowohl wie für jene bei Lungentuberkulosen wurde bereits von früheren Untersuchern (*Hauenstein* [4], *Wuhrmann* [11], *Ninni* [6]) betont, daß die Trübungen der positiv zu bewertenden Reaktionen meist wesentlich geringer ausfallen als jene bei Leberzirrhosen. Da die 2 Krankheiten im Untersuchungsgut in einer größeren Anzahl von Fällen vorkommen, sind sie geeignet, als Vertreter jenes Reaktionstypus mit geringerer, aber noch pathologischer Trübungsstärke zur Darstellung zu kommen. Nicht nur der Stärkegrad der Reaktion jedoch ist bei ihnen geringer, sondern auch die Häufigkeit der positiven Ergebnisse. *Hauenstein* fand bei der *Hepatitis epidemica* nur in der Hälfte der Fälle

einen positiven Reaktionsausfall. Dabei waren es besonders die schweren oder von Komplikationen begleiteten Verlaufsformen, die zu pathologischen Reaktionen führten, wogegen leichte Fälle meist negative Proben lieferten. Allerdings wies er bereits auf die nicht seltenen Ausnahmen von diesem regulären Verhalten hin. Immerhin war durch diese Regel eine gegenseitige Beziehung zwischen Klinik und Reaktionsausfall nachgewiesen worden, auf Grund deren eine Einteilung der Photometerwerte möglich wurde.

Insgesamt erhielt ich Blut von 27 Patienten wegen Hepatitis epidemica zur Untersuchung. 22 mal bestand eine akute Erkrankung. 4 Patienten erschienen zur poliklinischen Kontrolluntersuchung nach durchgemachter Hepatitis epidemica, wobei meist über geringfügige, unbestimmte Verdauungsbeschwerden geklagt wurde. Einmal lag bei einem Knaben, dessen Schwester kurz zuvor akut erkrankt war, bloßer Verdacht auf beginnende Hepatitis epid. vor, der sich in der Folge nicht bestätigte. Bei ihm, wie bei den 4 Kontrolluntersuchungen variierten die Trübungsdichten, um dies gleich vorweg zu nehmen, zwischen 13 und 42 % TI, lagen also durchaus im Normalbereich. Damit stimmten die übrigen Befunde von Klinik und Laboratorium, die alle völlig normal ausfielen, überein. Von den 22 akuten Erkrankungen fielen 18 in die Sommermonate des Jahres 1946. Damals trat in Basel eine Epidemie von überaus bösartigem Charakter auf (9), deren Letalität 20 % betrug (5). Bei fast allen zur Autopsie gelangten Fällen stieß der Pathologe (10) auf einen gleichförmigen Befund, der das Bild der subacuten Leberdystrophie mit mehr oder weniger ausgesprochener Regenerationsbildung, in einigen Fällen mit Zeichen beginnender echter Zirrhosebildung zeigte. Die 4 tödlich verlaufenen Fälle des eigenen Beobachtungsgutes wiesen denn auch den entsprechenden, beschriebenen Sektionsbefund auf (Tab. 4, No. 176, 193, 194). Beginnende Zirrhosebildung fand sich bei einem (Tab. 4, No. 188). Bei allen vier hatte der Zusatz des Cadmiumsulfates zum Serum eine starke Trübung hervorgerufen. 69,0, 73,0 und zweimal 75,5 % betrugen die Trübungswerte am Photometer und zwar schon 10–30 Tage vor dem exitus, während bemerkenswerterweise die zugehörigen Takatareaktionen jedesmal negativ ausgefallen waren.

In Tabelle 8 sind die Resultate der 22 an akuter Hepatitis epidemica erkrankten Patienten zusammengestellt, wieder mit den Resultaten von Senkungsreaktion, Takataprobe und Bilirubinwerten, soweit sie gleichzeitig ausgeführt worden waren und sowie mit knappen epikritischen Bemerkungen. Nach Charakter und Dauer der Erkrankung habe ich eine Unterteilung in leichte und schwere Fälle vorgenommen. Unter die leichten Krankheitsbilder wurde ein Ausländer eingereiht, bei dem sich der weitere Verlauf allerdings nicht verfolgen ließ. Im Zeitpunkt, da er die Poliklinik aufsuchte, war ein starker Icterus eben ausgebrochen, der Allgemeinzustand aber ein guter. Von den 6 Patienten, bei denen die Reaktion mehrmals ausgeführt worden war, ist in der Tabelle jeweils nur der erste, durchwegs im Höhepunkt der Erkrankung erhobene Wert ausgeführt, da die folgenden entsprechend dem Einsetzen der Heilung geringere Trübungen ergaben oder bei stationärem Verhalten gleich blieben.

Tabelle 8.

Hepatitis epidemica.

Name	CdR % TI	SR	Bilirubin mgr. %	Takata	Bemerkungen
1. S. Hans	13,0	3/6	1,12		Leichter Fall
2. S. Rosa	34,0	4/10	6,72		Klinisch leicht. Dauer 3 Monate
3. M. Charles	34,5	3/5	22,5	neg.	Ganz frischer Fall. Weiterverlauf unbekannt
4. R. Bruna	38,5	26/53	3,29		Leicht
5. B. Marie	54,0	39/80	17,8	neg.	Leicht. Dauer 1 Monat
6. M. Eugen	55,0	5/15	8,08	neg.	Trotz schwerem Ikterus klinisch leicht. 2 Monate
7. G. Wilhelmine	55,0	18/41	5,40	neg.	Leicht
8. S. Gerhard	55,0	12/24	18,3		Sehr schwer. 4 Monate
9. S. Hans	58,0	50/87	22,6	neg.	Schwer. 3 Monate
10. H. Karl	60,5	1/2	4,03	neg.	Leicht. Dauer 1½ Monate
11. B. Beatrice	61,0	2/7	2,7	neg.	Leicht. 2 Monate
12. P. Berta	69,0	6/18	27,7	neg.	12 Tage später exitus
13. K. Elsie	69,5	42/88	1,45		Schwer. 4 Monate. Z. Zt. Höhepunkt des Ikterus überschritten
14. M. Peter	73,0	5/10		neg.	10 Tage später exitus
15. S. Louis	73,0	5/15	33,6	neg.	Schwer. Dauer 2½ Monate
16. G. Karoline	75,5	14/29	13,56	neg.	10 Tage später exitus
17. S. Aloisia	75,5	—	17,7	neg.	3 Wochen später exitus
18. W. Babette	77,0	7/23	3,66	pos.	Schwer. 4½ Monate
19. B. Laura	78,0	53/89	1,84	pos.	Schwer. 3 Monate
20. K. Lea	83,0	53/72	21,4	pos.	Schwerer Fall
21. S. Elsa	87,0	34/60	7,7	pos.	Schwer, kombiniert mit Kreislaufstauung
22. F. Louise	88,0	112/119	15,5	pos.	Sehr schwer

Die Trübungen schwanken zwischen 13 und 88 % Lichtabsorption als Extremwerte. Dabei beträgt das höchste Resultat für die leichten Verlaufsformen 61 %, das tiefste für die schweren 56 %. Im Trübungsbereich zwischen 56 und 61 % überschneiden sich also die Ergebnisse von leichten und schweren Fällen. Es betrifft dies aber die Resultate von bloß 4 Patienten, nämlich je von 2 Leicht- und 2 Schwerkranken. Im übrigen unterscheiden sich die Trübungswerte der beiden Gruppen deutlich voneinander. Den 7 (von 9) leichten Formen, deren Resultate sich zwischen 13 und 55 % TI verteilen, stehen als geschlossene Gruppe gegenüber die Ergebnisse der 11 klinisch schweren Fälle, die sich zwischen 69 und 88 % TI bewegen. Nach den an Gesunden erhobenen Feststellungen müssen alle diese Trübungen bis 55 % der ersten Gruppe als noch physiologisch aufgefaßt werden, was mit der von *Hauenstein* aufgestellten Regel, wonach leichte und unkomplizierte Fälle im allgemeinen zu negativen, schwere Fälle aber zu positiven Reaktionen führen, übereinstimmt. Ebenso zwanglos dürfen die Resultate der 2. Gruppe von 69 und mehr Prozent Trübungsdichte als Ausdruck einer pathologisch veränderten Kolloidstabilität ausgelegt werden, nachdem das Vorliegen von Dysproteinaemien bei solch schweren Verlaufsformen, um die es sich hier ausnahmslos handelte, bekannt ist.

Dazwischen nun liegen, wie erwähnt, die Resultate von 4 Patienten. Es waren dies nicht, wie man versucht wäre zu erwarten, Fälle, die auch klinisch eine Mittelstellung einnahmen, sondern so eindeutig schwer die Krankheitsbilder sich bei 2 Männern darboten, deren Trübungswerte wir bei 56 resp. 58 % TI finden, so ausgesprochen gutartig verlief die Erkrankung bei den beiden Patienten, die sogar noch etwas höhere Trübungswerte aufwiesen, nämlich 60,5 und 61,0 % TI. Somit steht bei diesen 4 Fällen der Ausfall der Reaktion nicht in dem nach der Regel zu erwartenden, adaequaten Verhältnis zum klinischen Bild, was besonders deutlich hervortritt bei den 2 sehr schweren Verlaufsformen mit ihren Trübungsdichten von 56 resp. 58 %. (Zufallsbefunde sind hier ausgeschlossen, da eine Wiederholung bei beiden Patienten zu praktisch gleichen Werten führte.) Als die beiden einzigen von 13 klinisch gleichgearteten Krankheitsbildern zeigten sie nur diese mäßigen Trübungen und scheiden sich in ihren Resultaten durch den Abstand von 10 % Lichtabsorption markant vom niedrigsten Trübungswert der restlichen Elfergruppe. Ebenfalls deutlich sondern sich aber auch in ihrem klaren Überschreiten des obersten Normalwertes die Ergebnisse der beiden leichten Fälle von den übrigen ihrer Gruppe ab. Es handelt sich also bei diesen 4 Resultaten um Ausnahmefälle, wie solche schon *Hauenstein* beobachtet hatte. Für das Auftreten von stärkeren Trübungen bei klinisch leichten Fällen und umgekehrt das Fehlen einer solchen trotz schwerstem Krankheitsbild konnte dieser in seinen Untersuchungen aus den übrigen Befunden jeweils keine Erklärung finden, so wenig das für die hier in Frage stehenden Fälle möglich war. Der gleiche Autor sowie *Wuhrmann* (13, S. 175) hatten allerdings den Eindruck, daß sehr hohe Bilirubinkonzentrationen im Blut einen positiven Reaktionsausfall verhindern könnten. Da die beiden schweren Fälle tatsächlich eine sehr hohe Bilirubinaemie zur Zeit der Ausführung der CdR aufwiesen, könnte man zwar darin eine Erklärung für deren geringe Trübungsdichten von 56 und 58 % erblicken. Doch muß dazu bemerkt werden, daß ich bei bedeutend stärkeren und eindeutig positiven Trübungsintensitäten andererseits gleich hohe, ja höhere Bilirubinwerte finden konnte.

Mit der Feststellung, daß es sich bei den 4 erwähnten Fällen um atypische Resultate handelt, ist allerdings noch nichts darüber gesagt, ob sie als pathologisch aufzufassen, ob sie also bereits dem positiven Befund im Sinne von *Wuhrmann* und *Wunderly* zuzuzählen sind oder nicht. Ich glaube, daß Trübungen dieser Stärke einer nicht mehr völlig normalen Kolloidstabilität entsprechen, jedoch dürfte es sich erst um recht geringgradige Veränderungen der Serumproteine handeln, denen praktisch keine größere Bedeutung zukommt. Gerade das letztere wird ja an den 4 atypischen Hepatitisresultaten deutlich, indem diese Trübungswerte weder zur Charakterisierung des Einzelfalles ihren Teil beitrugen, noch Hinweise für den weiteren Verlauf der Krankheit geben konnten. Ein vergleichender Blick auf Tabelle 4 läßt zudem in der Nachbarschaft dieser Hepatitisfälle neben Krankheiten, bei denen das Vorliegen einer Dysproteinaemie wahrscheinlich ist und deren Trübungsintensität demnach als pathologisch aufzufassen wäre (No. 157, 159, 161, 165, 166), solche finden, für die aus dem klinischen Verhalten nicht ohne weiteres auf eine Positivität der sie be-

gleitenden Cd-Werte geschlossen werden kann. Es sind dies Erkrankungen, bei denen stärkere Störungen in der Zusammensetzung der Serumglobuline oder wenigstens positive Cadmiumreaktionen in der Regel nicht auftreten (No. 164, 167, 168, 169, 170), ferner solche, die bekanntermaßen erst nach längerem Bestand der krankhaften Veränderung positiv reagieren, welche Bedingung in meinem Fall noch nicht erfüllt war (No. 163). Schließlich ist bemerkenswert, daß im Verlauf von Heilungen Trübungen dieser Stärke stets bei eindeutig gebessertem, ja gutem Zustand gefunden werden (No. 177, 183, 187, 192, 198, 199). Diese Beobachtungen zwingen in der Bewertung von Trübungsstärken um 60 % TI zur Reserve, indem an das Vorliegen solcher Trübungswerte weitergehende Schlüsse offensichtlich nicht geknüpft werden dürfen. Ganz anders verhält es sich bei jenen Trübungsgraden, wie sie eben für schwere Hepatitiden als typisch und pathologisch gefunden wurden. In diesem Trübungsbereich reihen sich fast lückenlos febrile und afebrile Krankheitsbilder aneinander, von denen nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen in einem hohen Prozentsatz der Fälle a priori positive Resultate zu erwarten sind. Beinahe alle diese Patienten imponierten außerdem als schwer krank, was durch die in diesem Bereich auffällige Häufung von letal ausgegangenen Fällen noch unterstrichen wird. Immerhin aber scheinen mir Trübungen um 60 % Lichtabsorption doch bereits zu intensiv und zu deutlich über den Höchstwert von Gesunden, um ohne weiteres noch als normal aufgefaßt werden zu können.

Aus dem Gesamtaufbau der Tabelle 4, mit ihrer ganz allmählichen Zunahme der Trübungsstärken über den ausgedehnten Normalbereich bis zur fast vollständigen Lichtabsorption mit Flokulationsbildung wird ersichtlich, wie fein abgestuft die der Reaktion zu Grunde liegenden quantitativen und qualitativen Veränderungen der Serumproteine vor sich gehen, bis schließlich jener Grad erreicht wird, der unter allen Umständen als krankhaft bezeichnet werden muß und den festzulegen für die Praxis allein wichtig war. Berücksichtigt man noch das beständige Werden und Vergehen im kolloidalen System der Bluteiweißkörper, ihr Fluktuieren und die sicher vorhandenen individuellen Schwankungen, so scheint mir die Annahme einer Übergangszone, innerhalb der der Reaktionsausfall als zweifelhaft bewertet werden muß, als sicher gerechtfertigt. Ein Analogon findet dieses Verhalten in der empirisch gefundenen Bewertung der Takatareaktion. Bei dieser lassen uns Flockungen in zwei Röhrchen zwar auch aufmerken, indem sie auf leichte Störungen der Eukolloidität hinweisen; erst die Ausflockung in drei Röhrchen kann aber als verwertbares, pathologisches Resultat gelten.

Um die eigenen Ergebnisse mit denen *Wuhrmann's* und *Wunderly's*, die nur zwischen negativen und positiven unterscheiden, vergleichen zu können, zähle ich in der Folge die Werte dieser Übergangszone entsprechend ihrer praktischen Bedeutung den negativen Resultaten zu. In praxi dürfte es sich anempfehlen, dem erhaltenen Cd-Wert die Bezeichnung „zweifelhaft“ ausdrücklich beizufügen, um den Arzt auf die Fragwürdigkeit des Ergebnisses aufmerksam zu machen und ihn damit zu weiteren Kontrollen zu veranlassen, wobei dann die zu- oder abnehmende Tendenz der Trübung häufig die Lage klären wird.

Zusammenfassung: Von 22 an akuter Hepatitis epidemica erkrankten Personen wiesen 7 Trübungsintensitäten auf, die 55 % Lichtabsorption nicht überschritten und somit als negative Resultate zu gelten haben. Es handelte sich dabei durchwegs um klinisch leicht verlaufene Fälle. 11 Patienten zeigten bei voll ausgebildetem Krankheitsbild Trübungen von 69 und mehr Prozent Lichtabsorption, wobei in jedem Fall klinisch schwere, z. T. tödlich verlaufene Erkrankungen vorlagen. Ihre Trübungswerte sind als positiv zu bezeichnen. 4 Fälle, nämlich je 2 leichte und 2 schwere Verlaufsformen reagierten inadäquat zum klinischen Bild und führten zu atypischen Absorptionswerten zwischen 56 und 61 % TI. Diese Trübungen entsprechen einem Übergangsbereich und müssen als zweifelhafte Resultate bewertet werden. – Insgesamt stehen somit 11 positiven 11 negative Ergebnisse gegenüber, was der nach *Hauenstein* (4) theoretisch zu erwartenden Verteilung entspricht. Die vom selben Autor gefundene Regel, wonach unter Berücksichtigung von Ausnahmen der Reaktionsausfall vom Schweregrad des vorliegenden Krankheitsfalles abhängt, wird bestätigt.

4. Trübungswerte bei Lungentuberkulosen.

Nachdem *Wuhrmann* und *Wunderly* bereits in ihrer ersten Veröffentlichung über die CdR (11) mitgeteilt hatten, daß bei aktiven tuberkulösen Lungenprozessen mit großer Regelmäßigkeit positive Ergebnisse der Reaktion zu erwarten seien, habe ich aus früher erwähnten Gründen eine Reihe von geeigneten Fällen dieser Erkrankung in die Untersuchung einbezogen. Die Angaben dieser Autoren wurden an 250 Fällen verschiedener Formen von Lungentuberkulosen durch *Guglielmo*, *Pezza* und *Franciscis* (3) an der Monaldiklinik nachgeprüft und bestätigt. In erweitertem Rahmen überprüfte *Rossi* (8) an Hand von 200 Lungentuberkulösen der medizinischen Klinik Zürich das Verhalten der Cd-R. Auch er gelangte zu einer Bestätigung der *Wuhrmann*'schen Angaben und zusammen mit *Pedrazzini* und *Wuhrmann* konnte er darüber hinaus den großen Wert der Reaktion für die Prognosestellung bei Lungentuberkulosen belegen (7). *Wuhrmann* schreibt: „Ein deutlich positiver Ausfall ist so gut wie immer als Ausdruck einer stärkeren Aktivität zu deuten, der vor allem bei exsudativen und zur Progredienz neigenden tuberkulösen Prozessen zusammen mit einer mäßigen bis starken Senkungszunahme auftritt, also vorwiegend bei den akut destruierenden und chronisch cavernös-progredienten Formen. Bei völlig inaktiven Tuberkulosen, wo Fieber sowieso ganz fehlen, haben wir bisher das Auftreten einer Trübung nie bemerkt, die in der Praxis so häufigen Mischformen von exsudativen und produktiven Prozessen werden, je nach dem Überwiegen der einen oder anderen Komponente und je nachdem ob das Stationäre (kavernös-stationär oder indurierend) mehr im Vordergrund steht, trüben oder nicht“ (11, S. 1130).

Damit bot der klinische Aspekt in seiner Gesamtheit wieder den Anhaltspunkt für die Bewertung der abgelesenen Trübung, analog zu den Verhältnissen bei der epidemischen Hepatitis. Dies war wertvoll, weil auch hier, wie erwähnt, nicht auf den ersten Blick leicht beurteilbare Ergebnisse zu erwarten waren, wie das bei den untersuchten Leberzirrhosen der Fall

war. Allerdings kommen auch hier im Verhalten der Probe nicht selten Ausnahmen von der Regel vor, vorwiegend in dem Sinne, daß selbst schwerste, fortschreitende Prozesse dauernd einen positiven Ausschlag der Reaktion vermissen lassen (3). Es ist dabei an die bekannte Tatsache, die für die CdR – aber nicht nur für sie allein – ganz prinzipiell gilt, zu erinnern, daß nämlich ein negativer Befund im Einzelfall das Bestehen einer schweren, progredienten Krankheit nie auszuschließen vermag (11, S. 1131).

Von den 18 von mir untersuchten Lungentuberkulösen befanden sich 16 klinisch in einem Stadium ausgesprochener Aktivität, teils als akut cavernös-destruierende, teils als chronisch-cavernös progrediente Formen, teils als ausgesprochene Mischformen mit produktiven Prozessen. Zweimal lagen typisch stationäre, chronisch cavernös-produktive Formen vor. An Komplikationen waren vertreten: je 1 mal Otitis med. chron. tbc., Laryngitis tbc., Mischinfektion, chron. Leberstauung; je zweimal ulceröse Darmtbc. und serofibrinöse Pleuritiden. Nur 3 der Kranken waren über eine längere Zeitspanne, in die die Untersuchung fiel, dauernd afebril. Vier wiesen febrile Körpertemperaturen auf und acht zeigten vereinzelte oder dauernde abendliche subfebrile Temperaturzacken. Ungeachtet der geringen oder fehlenden Erhöhung der Körpertemperatur ist nach *Wuhrmann* bei der Tuberkulose entsprechend ihrem infektiösen Charakter eine stärkere Trübung entzündungsbedingt – als Antwort des reticuloendothelialen Systems – aufzufassen, selbstverständlich aber nur bei Ausschluß gleichzeitig vorhandener Leberalterationen (13, S. 191).

In der folgenden Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Tuberkulosefälle wiederum in gewohnter Weise mit den gleichzeitig erhobenen Senkungs- werten und, wo nötig, kurzen, den Fall näher charakterisierenden Bemerkungen zusammengestellt. Bei 6 Patienten konnte die Reaktion wiederholt werden. Diesmal sind auch die späteren Resultate aufgeführt, denn in Anbetracht des chron. Verlaufes der Krankheit mit ihrem in zahlreichen Fällen häufigen Wechsel der aktuellen Reaktionslage können eigentlich erst wiederholte Untersuchungen zur Charakterisierung eines Falles dienen und erst sie erlauben Aussagen bezüglich der Prognose.

Tabelle 9.

Lungentuberkulose.

Klinische Diagnose	CdR %TI	SR	Bemerkungen
1. Tbc. pulm. exsudat. cav.	43,0	13/37	Seit 2 Monaten Pnth. Seither SR in Rückgang. Besserung d. AZ.
2. Tbc. pulm. exsudat. cav.	44,5	9/21	Haemoptoe am Vorabend
3. Tbc. pulm. florida exsudat.	60,0	43/82	Seit 14 Tagen Pnth. SR in Rückgang. AZ gut
4. Tbc. pulm. cav. Otitis med. chron.	60,0	22/46	
5. Tbc. pulm. chron. cav. z. Z. geschlossen	62,5	52/82	Stationär

Klinische Diagnose	CdR	SR	Bemerkungen
6. Tbc. pulm. chron. fibrosa-productiva.	63,5	12/36	Stationär. Schrumpfungsprozesse
3 Wochen später	63,5	14/34	Unverändert
7. Tbc. pulm. exsudat. cav.	66,5	22/51	Frischer Prozess
2 Wochen später	53,5	7/24	Seit 1 Woche Pnth. Seither Besserung des AZ.
8. Tbc. pulm. exsudat. cav.	66,5	31/65	Frisch
9. Tbc. pulm. exsudat. cav.	70,0	84/110	Mit frischen Streuherden
10. Tbc. pulm. exsudat. cav. sero-fibrinöse Pleuritis	76,5	70/102	Schwerer Zustand. Bazillen im Sputum
1 Monat später	69,5	85/110	Sputumbefund jetzt neg. Später stetiger Rückgang der SR.
11. Tbc. pulm. exsudat. cav. Sero-fibrinöse Pleuritis	81,0	117/123	
12. Tbc. pulm. exsudat. cav.	83,0	90/120	
13. Tbc. pulm. chron. cav. Laryngitis tbc.	83,5	139/143	Febril. Röntgenologisch im Fortschritt
2 Wochen später	67,0	30/64	Subfebril. Sputummenge abgenommen
14. Tbc. pulm. exsudat. cav. Ulceröse Darm-tbc.	84,0	81/115	Kachexie. Exitus am folgenden Tag
15. Tbc. pulm. chron. cav. productiva-zirrhotica	85,0	113/130	Mischform, Verlauf seit 3 Jahren wechselnd
2 Wochen später	79,0	55/89	
16. Tbc. pulm. exsudat. cav.	86,0	65/100	mit frischeren Streuherden
17. Tbc. pulm. exsudat. cav. Status n. coma diabeticum	90,5	89/107	Pneumonische Mischinfektion
2 Wochen später	96,0	48/86	Seit 3 Tagen Penicillin. AZ gebess.
18. Tbc. pulm. exsudat., chron. cav. Ulceröse Darm-tbc. Chronische Leberstauung	91,5	115/130	Mischform. 14 Tage später exitus

Als erstes kann die photometrische Bestätigung der bereits bekannten Tatsache festgehalten werden, nämlich daß die Trübungen bei den Lungentuberkulosen nicht die Stärke jener durch Leberzirrhosen hervorgerufenen erreichen. Nur zweimal wurden Werte von 90 und mehr Prozent Lichtabsorption beobachtet, beide Male bei Vorliegen von trübungsverstärkenden Komplikationen.

Die beiden ersten Plätze mit den schwächsten Trübungen, die sich durch ihren Abstand von 15,5 % TI markant vom nächsthöheren Ergebnis scheiden, werden nicht, wie am ehesten zu erwarten gewesen wäre, von den beiden stationären Formen mit gutem Allgemeinzustand eingenommen, sondern von zwei frischen exsudativen, allerdings wenig ausgedehnten Prozessen, von denen der eine im Verhalten des AZ deutliche Heilungstendenzen zeigte (Tab. 9, No. 1).

Auf den ersten Blick könnte man geneigt sein, in jenen Resultaten, die sich ziemlich regelmäßig verteilt im Trübungsbereich zwischen 60 und 91,0 % Lichtabsorption gruppieren, kurzerhand die positiven Ergebnisse zu sehen. Diese Gruppe von Resultaten erweist sich jedoch bei genauerer

Betrachtung vom klinischen Gesichtspunkt aus als nicht einheitlich zusammengesetzt. Von 66 % TI an aufwärts folgen sich alles Fälle, die zweifellos eine Phase gesteigerter Aktivität aufwiesen, was u. a. in der stets deutlich, von 70 % TI an sogar sehr stark erhöhten Senkungsreaktion zum Ausdruck kommt. Der Gesamtaspekt der Patienten war durchwegs der von Schwerkranken, sodaß mit Ausnahme der beiden ersten Fälle (Tab. 9, No. 7 und 8) für alle Kranken aus dem klinischen Verlauf dementsprechend eine ominöse Prognose gestellt werden mußte. In diesen Trübungswerten somit die pathologischen Ergebnisse zu sehen, ist wohl ohne weiteres gegeben, zumal sich dieser Trübungsbereich zum größten Teil deckt mit jenem, der schon bereits für die Hepatitis epidemica als pathologisch angenommen werden mußte.

Zwischen die beiden Gruppen von leicht als positiv oder negativ erkennbaren Trübungswerten schieben sich nun aber von 60,0 bis 63,5 TI die Ergebnisse von 4 klinisch so uneinheitlichen Fällen, daß diesen immerhin beträchtlichen Trübungen eine eindeutige Bewertung nicht zu geben ist. Auch der Ausfall der SR verhält sich bei ihnen uneinheitlich. Zweimal fand sich eine Trübung von 60,0 % bei aktiven, exsudativen, cavernösen Prozessen, wobei allerdings beidemale die Erkrankung als leichter imponierte und der Allgemeinzustand ein besserer war, als dies bei jenen Patienten der Fall war, die mehr als 65 % TI aufwiesen. Bei einem von ihnen (Tab. 9, No. 3) könnte sich zudem im Resultat der kurz zuvor erfolgreich angelegte Pneumothorax trübungsvermindernd ausgewirkt haben. (Vergleiche dazu die prompte Wirkung des Therapieerfolges auf Cd-R und SR bei Fall No. 7, Tab. 9). Die nächst höheren Trübungswerte von 62,5 resp. 63,5 % Lichtabsorption erzielten dann aber die beiden ausgesprochen stationären, vorwiegend produktiven Tbc-Fälle, die theoretisch ein eindeutig negatives Resultat hätten erwarten lassen. So liegen hier wieder ähnliche Verhältnisse vor wie bei den 4 atypischen Hepatitis epidemica-Resultaten, indem zwischen den klar definierbaren Ergebnissen in einem Trübungsbereich zwischen 60,0–65,0 % Lichtabsorption Resultate liegen, bei denen aus der Gegenüberstellung von Klinik und Cd-Wert ein sicherer Schluß auf die Beurteilung der Reaktion nicht möglich ist. Die Erklärung dafür dürfte die gleiche sein, die ich bei der Besprechung der Hepatitisresultate ausgeführt habe, nämlich die Annahme einer Zone allmählichen Überganges von normalen zu pathologischen Verhältnissen, und die nochmals darzulegen sich hier erübrigt. Die Wiederholung der gleichen Verhältnisse hier wie dort scheint aber m. E. andererseits den an Hand der Hepatitisresultate gegebenen Erklärungsversuch zu bestärken und gleichzeitig zu verallgemeinern. Es dürften diese 4 Resultate jenen entsprechen, die *Rossi* (8) in seiner Arbeit als schwach positiv bezeichnet (+). Auch er fand sie bei einer aus den verschiedensten Erscheinungsformen der Lungentuberkulose ganz heterogen zusammengesetzten Gruppe von 44 Fällen und konnte von ihnen nachweisen, daß ihnen für die Prognosestellung als einmaliges wie als wiederholtes Resultat keine Bedeutung zugeschrieben werden darf. Dies im Gegensatz zum Persistieren von starken Trübungen (++), die den Werten von mehr als 65 % Lichtabsorption entsprechen dürften und denen er für die Prognose eine ausgesprochen ominöse Bedeutung beimißt.

Zusammenfassung: Trübungen von 66,5 bis 91,5 % Lichtabsorption wiesen 11 Patienten mit aktiven schweren exsudativen Lungentuberkulosen auf. Zwei ebenfalls aktive, aber leichtere Fälle von günstiger Prognose reagierten mit 43,0 resp. 44,5 % TI deutlich negativ. Vier klinisch uneinheitliche Krankheitsbilder, darunter zwei stationäre, vorwiegend produktive Prozesse, zeigten Werte von 60,0 bis 63,5 % TI. Diese Trübungswerte liegen in einem Übergangsbereich zwischen sicher positiven und sicher negativen Ergebnissen. Entsprechend ist der Ausfall als zweifelhaft zu bezeichnen und erlaubt keine prognostischen Schlüsse.

Abschließend läßt sich als Ergebnis der Untersuchung über das Verhalten der Lichtabsorption bei den vier soeben besprochenen Gruppen folgende Einteilung der photometrisch meßbaren Trübungswerte aufstellen:

1. Trübungen von 0 bis 55 % Lichtabsorption müssen als normale Befunde gewertet werden. Innerhalb dieses Bereiches können auch bei Gesunden im Laufe der Zeit ohne ersichtliche Ursache beträchtliche Schwankungen der Trübungsintensitäten auftreten.

2. Stärkeren Trübungsgraden als 65 % Lichtabsorption liegen mit Sicherheit abnorme Verhältnisse in der Kolloidstabilität des Serums zu Grunde. Die Werte sind stets als pathologisch zu betrachten und sie entsprechen dem von *Wuhrmann* und *Wunderly* als positiv bezeichneten Reaktionsausfall.

3. Zwischen den sicher normalen und den pathologischen Trübungswerten muß von 56,0 bis 65,0 % TI ein Übergangsbereich angenommen werden, innerhalb welchem die Bedeutung des Reaktionsausfall als zweifelhaft bezeichnet werden muß. Es dürften diesen Trübungswerten bereits Veränderungen in der Struktur der Serumproteine zu Grunde liegen, die den Rahmen des Physiologischen überschreiten, jedoch erst leichten Grades und jedenfalls ohne größere, praktische Bedeutung sind.

5. Übersicht über die Gesamtheit der Ergebnisse.

Eine Übersicht über die Gesamtheit aller erhaltenen Resultate wird erweisen, ob der Einteilung, wie sie soeben aus dem Verhalten der Trübungswerte der vier speziell besprochenen Gruppen abgeleitet wurde, tatsächlich auch eine allgemein gültige Bedeutung zukommt. Wenn dies der Fall ist, muß unter Zugrundelegen der Trennung von positiven und negativen Ergebnissen bei 65 % TI die Art des Reaktionsausfalles resp. das prozentuale Verhältnis zwischen negativem und positivem Ausfall bei allen untersuchten Krankheitsbildern weitgehend übereinstimmen mit den von *Wuhrmann* und *Wunderly* und den Nachuntersuchern gefundenen Resultaten.

Die Art des Reaktionsausfalles bei sämtlichen zur Untersuchung gelangten Krankheitszuständen, die in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt sind, kann aus der folgenden Übersicht entnommen werden. Für die Einordnung war jeweils die Hauptdiagnose und das erstgefundene Resultat maßgebend.

Tabelle 10.

Diagnosen		Reaktionsausfall	
		neg. bis 65 % TI	pos. über 65 % TI
22	Gesunde.	22	0
22	Epidem. Hepatitiden	11	11
18	Tbc. pulm.	6	12
17	Hepatopathien	17	0
9	Cholecystitiden (acut, subacut, chron.)	7	2
9	Gastritiden	9	0
8	Leberzirrhosen	1	7
8	Stauungslebern.	3	5
8	Cholecystopathien	8	0
6	chron. Glomerulonephritiden	5	1
6	Arthronosen und chron. Arthritiden	6	0
5	Lebermetastasen maligner Tumoren	1	4
5	Status nach und Verdacht auf Hepatitis	5	0
5	Enteritiden und Gastroenteritiden	5	0
5	Vitia cordis comp.	5	0
5	Essentielle Hypertonien	5	0
5	Hormonale Störungen	5	0
5	unspez., akute fieberhafte Infekte	0	5
4	Obturationsikterus	1	3
4	Myocardschäden (Kreislauf kompensiert)	4	0
3	Aortensklerosen	3	0
3	vegetative Dystonien	3	0
2	Ulcera ventriculi aut duodeni	2	0
2	Periduodenitiden	2	0
2	akute Cystitiden	2	0
2	sek. hypochrome Anaemien	2	0
2	perniciöse Anaemien	1	1
2	akute Polyarthritiden	1	1
2	Muskelrheumatismen	2	0
2	Strumae nodosae	2	0
2	Malaria tertianae	1	1
2	Lues III	2	0

Negativ reagierte je ein Fall von:

Arteriosclerosis cerebri, As-Hepatitis, Asthenie, Verdacht auf chronische Bleivergiftung, Ca-ventriculi ohne Lebermetastasen, chron. unspez., afebrile Bronchitis, Status nach CO-Vergiftung, Digitus mortuus, Gastropse, haemolytischem Icterus, Hydrosalpinx, primärem Leber-Ca (später positiv), Status nach Lobärpneumonie, Migräne, myeloischer Leukaemie, Pankreasinsuffizienz, Pyelitis acuta, Rhinopharyngitis, Riehl'scher Melanose, Sinusitis maxillaris purulenta, Spondylitis tbc.

Positiv reagierte je ein Fall von:

Aortenaneurysma bei Lues III, Cirrhose cardiaque, akutem Ekzem, Filariosis loa, Icterus infectiosus Weil, Lebertumor bei Lues III, Nephrosklerose.

Der mit dem Schrifttum über die CdR Vertraute wird aus dieser Zusammenstellung leicht ersehen, daß die Ergebnisse bei den einzelnen Krankheiten in ihrer Gesamtheit mit den bis jetzt bekannten Erfahrungen weitgehend übereinstimmen. Dies beweist, daß die von mir angenommene Grenze zwischen normalen und pathologischen Resultaten bei 65 % TI

jener Trübungsdichte entsprechen muß, in deren Bereich auch nach der Originalmethode im allgemeinen die Scheidung von negativen und positiven Ergebnissen vorgenommen wird.

Wichtig scheint mir jedenfalls die Tatsache, daß bei jenen Krankheiten, deren stets eindeutig negative Reaktionsweise erwiesen ist (essentielle Hypertonie, hormonale Störungen, Muskelrheumatismus, Gastritiden u. a. m.) in keinem einzigen Fall Trübungen von über 65 % Lichtabsorption auftraten.

Auf der anderen Seite handelt es sich bei den Krankheitsbildern mit mehr als 65 % TI immer um Zustände, bei denen mehr oder weniger ausgeprägte Alterationen des reticuloendothelialen Systems – mit seinem intrahepatischen Anteil im besonderen – und damit Veränderungen der Bluteiweißkörper bekannt sind oder durch den Ausfall von Parallelreaktionen bewiesen wurden.

Nur bei wenigen Krankheiten (chron. Glomerulonephritis, Stauungsleber) entspricht die Verteilung zwischen negativen und positiven Resultaten nicht den von *Wuhrmann* mitgeteilten Prozentzahlen (13, S. 176), was aber wohl durch die geringe Anzahl der zur Untersuchung gelangten Fälle bedingt sein mag.

Schließlich habe ich, nachdem ich bereits aus dem Vergleich zwischen Klinik und Trübungswert unter Berücksichtigung der über die CdR bis jetzt vorliegenden Erfahrungen zu einer Einteilung der Trübungsdichten gelangt war, noch einen kleinen Modellversuch angestellt. Es wurden in eine Reihe von Takataröhrchen Lösungen von Milch und Wasser in zunehmender Verdünnung gegeben. Die einzelnen Röhrchen wurden in der für die Bewertung der CdR nach der Originalmethode beschriebenen Weise gegen das Fenster betrachtet und auf das Verhalten in der Sichtbarkeit des Fensterkreuzes geachtet. Hierauf wurde mit dem Inhalt der Röhrchen die von mir verwendete Cuvette des Photometers gefüllt und jede Verdünnungsstufe photometriert. Es ergab sich, daß das Fensterkreuz gut sichtbar blieb bis zu Trübungen von 43 %. Leicht verwaschen wurde dieses bei 47 %, und stärker verwaschen bei 55 % TI. Nur mehr sehr undeutlich sichtbar war es bei Trübungen, die mit 60 und 63 % Lichtabsorption gemessen wurden. Überhaupt unsichtbar wurde es bei 66 % TI und natürlich allen noch höheren Werten.

Somit dürfte die Richtigkeit und Allgemeingültigkeit der Grenzziehung zwischen negativen und positiven Resultaten bei 65 % TI hinlänglich bewiesen sein.

V. Das Verhalten der Trübungswerte im Krankheitsverlauf.

Auf den wechselnden Ausfall des Intensitätsgrades der Trübung im Ablauf eines krankhaften Prozesses wiesen schon *Wuhrmann* und *Wunderly* in ihrer ersten diesbezüglichen Publikation hin (11). Sie maßen ihm insbesondere für die Beurteilung des Verlaufes von Lungentuberkulosen und für die Feststellung der vollen restitutio ad integrum z. B. bei der Hepatitis epidemica große Bedeutung bei. Auch *Hauenstein* konnte bei den Leberkrankheiten solche Schwankungen beobachten und bringt sie in Zusammen-

hang einerseits mit dem Hinzutreten von Komplikationen (Kreislauf, Entzündungen) und andererseits mit Heilungsvorgängen. Allerdings konnte er auch Intensitätsschwankungen feststellen, ohne daß klinisch dafür eine Erklärung vorlag (4). Einzig *Ninni* will den Rückgang einer starken Trübung nie bemerkt haben (6). Seine Behauptung beruht aber sicher auf einem Irrtum. Ein Blick auf die Tabellen 4 und 9 zeigt, daß ich Schwankungen in der Trübungsdichte und insbesondere auch häufig Verminderung einer vorher starken Trübung beobachten und auf objektive Weise festhalten konnte. Auf einzelne solcher Fälle wies ich im Vorhergehenden schon mehrmals hin (vgl. Abschnitt über Lungentuberkulose und CdR).

Bis jetzt beschränkten sich die diesbezüglichen Beobachtungen hauptsächlich auf den Wechsel von positiven zu negativen Ergebnissen und umgekehrt. Außerdem konnte die Stärke des positiven Ausfalles annähernd mit Kreuzen bezeichnet werden. Bei den fließenden Übergängen ist aber gerade diese letztere Einteilung stark dem subjektiven Ermessen des Untersuchers anheim gestellt und führt deshalb zu Schwierigkeiten, sobald deren Ergebnisse untereinander verglichen werden sollen. Nachdem feststeht, daß – ganz allgemein ausgedrückt – Zunahme der Trübung Ausdruck einer Verschlechterung, Abnahme aber Zeichen einer Besserung des Zustandes bedeutet, mußte die Verwendung des Photometers für das Verfolgen der im Ablauf der Krankheiten wechselnden Trübungsdichte Vorteile bieten, dies besonders dann, wenn es sich erweisen sollte, daß auch geringere, mit unbewaffnetem Auge nicht bemerkbare Trübungsschwankungen in regelmäßiger Beziehung zu den krankhaften Vorgängen stehen und dadurch für ein frühzeitiges Erfassen der Entwicklungstendenz eines Prozesses Bedeutung erlangen können. Trübungsunterschiede nämlich, die 10 % Lichtabsorption nicht überschreiten, lassen sich von bloßem Auge nicht erfassen. In Anbetracht aber, daß der gesamte positive Trübungsbereich nur 35 % der Lichtabsorption umfaßt, muß deshalb das Abschätzen von Auge schon als recht grobe Messung bezeichnet werden. Selbstverständlich kann auch das Konstantbleiben der Trübungen mittels des Photometers viel zuverlässiger festgehalten werden.

Zur Prüfung dieser Frage wurde die Reaktion an zahlreichen Patienten im Verlaufe ihrer Krankheit wiederholt ausgeführt und die sich dabei ergebende Differenz der Trübungswerte resp. ihre Konstanz verglichen mit dem im gleichen Zeitraum zu beobachtenden Verhalten des Organismus. Verglichen wurde dabei mit dem klinischen Gesamtbild, mit der Summe also aller vom Arzt zu wertenden Zeichen, wie subjektivem Befinden, objektivem Organbefund, Gewicht- und Temperaturverlauf, Röntgenbefunden und Laboratoriumsergebnissen. Mit Absicht habe ich davon Abstand genommen, die Veränderungen der CdR mit jenen anderer Kolloidstabilitätsproben für sich allein in Beziehung zu setzen (Senkungsreaktion, Takataprobe, Koagulationsband), da die Beziehungen der verschiedenen Reaktionen untereinander, ihre unterschiedliche Empfindlichkeit und ihre Störungsfaktoren von früheren Bearbeitern mehrfach untersucht wurden und bei einer – wenigstens was die SR angeht – zwar weitgehenden Koinzidenz gerade das Fehlen einer gesetzmäßigen Übereinstimmung nachgewiesen worden war.

An 28 kranken Personen konnte die Reaktion zwei- oder mehrmals ausgeführt und das Verhalten der Ergebnisse mit der Klinik verglichen werden. 6 Patienten litten an Lungentuberkulosen, 19 an Erkrankungen der Leber oder der Gallenwege, 2 an chronischen Glomerulonephritiden und einer an Malaria tertiana. Bei 21 Patienten konnte die Reaktion zweimal, bei dreien dreimal, bei weiteren dreien viermal und bei einem Patienten fünfmal ausgeführt werden. Dies führte zu total 40 Vergleichspaaren von zeitlich sich benachbarten Werten. Da unter Berücksichtigung der eingangs festgelegten Fehlergrenze von $\pm 5\%$ TI Schwankungen, die diese Differenz nicht überschritten, vernachlässigt werden konnten, die beiden Werte also als konstant betrachtet wurden, ergab sich 11 mal eine Konstanz der Trübungsdichte zwischen zwei Vergleichswerten, während 29 mal eine mehr oder weniger ausgesprochene Zu- oder Abnahme der Trübung beobachtet wurde. Die Schwankungen fielen häufig gering aus: 12 mal betrug die Differenz zwischen den zwei Resultaten nicht mehr als 10 %, 13 mal lag sie zwischen 11 bis 20 % und nur in 4 Fällen überschritt sie 20 % TI. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Reaktionen war verschieden lang. In der Mehrzahl der Fälle betrug er 14–30 Tage, bei zwei Patienten verging zwischen den Kontrolluntersuchungen 1 Jahr, resp. 1 Jahr und 5 Monate.

Ursächlich lagen den Veränderungen der Trübungsdichte in meinem Material die gleichen Vorgänge zu Grunde, die auch von früheren Bearbeitern gefunden worden waren. In jenen Fällen, wo sich zwischen dem klinischen Verlauf und dem Wechsel der Trübungsdichte eine Beziehung finden ließ, konnte dieser auf die folgenden Ursachen zurückgeführt werden:

1. Änderungen in der aktuellen Reaktionslage von Lungentuberkulosen (No. 172, 195, 204, 208).¹⁾

2. Graduelle Änderungen in der Stärke unspezifischer Entzündungen (No. 47, 192, 197, 199).

3. Änderungen in der Funktionstüchtigkeit des Leberparenchyms in Abhängigkeit von: a) Verlauf epidemischer Hepatitiden (No. 146, 150, 156, 177, 187, 198), b) intrahepatischem Tumorwachstum (157), c) Dauer und Stärke eines Stauungsikterus (No. 163, 185), d) Leberstauung durch Herzinsuffizienz (No. 183, 211, 222).

In der folgenden Übersicht sind die Ergebnisse zusammengestellt, die sich aus dem Vergleich zwischen klinischem Verlauf und gleichzeitigem Verhalten der CdR an 28 Patienten erheben ließ.

Tabelle 11.

CdR mit klinischem Verlauf:	Anzahl Pat.	Konstant neg. Cd-Reaktionen	Konstant+und gemischt +/— Cd-Reaktionen
übereinstimmend	23	5	18
nicht übereinstimmend	5	3	2
Total	28	8	20

¹⁾ Alle Nummernbezeichnungen beziehen sich auf Tabelle 4.

Als erstes kann festgehalten werden, daß die CdR in weitaus der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein dem krankhaften Geschehen kongruentes Verhalten der Trübungsichte zeigte. Unter Einrechnung einer gewissen Latenzzeit bis zum Ansprechen, wie wir eine solche von allen Laboratoriumsuntersuchungen her kennen, trat die meßbare Änderung der Trübungsstärke, was praktisch natürlich von Wichtigkeit ist, sehr rasch ein, im allgemeinen ungefähr analog zu den Verhältnissen bei der Senkungsreaktion, sofern es sich um Fälle handelte, bei denen beide Reaktionen ansprachen. Vereinzelt gingen in Rückbildungsphasen die Änderungen im Grad der CdR jenen der Senkungsgeschwindigkeit sogar voraus. Entsprechend den zu Grunde liegenden pathologisch-anatomischen Vorgängen erscheint die Trübungsänderung prompter beim Vorliegen von entzündlichen als von degenerativen Prozessen.

Am ausgeprägtesten tritt diese Koincidenz zwischen Verlauf und quantitativem Ausfall der CdR zutage, in jener auch zahlenmäßig am stärksten vertretenen, weil am meisten interessierenden Gruppe, bei der der Verlauf der Erkrankung zu wiederholten positiven Resultaten führte oder einen Wechsel von positiven zu negativen Ergebnissen und umgekehrt bewirkte (Tab. 10, Kolonne rechts). Von den 20 Erkrankungsfällen dieses Verlaufstypus wiesen 18 ein sinngemäßes Verhalten der Trübungsstärke auf. Da in einigen von diesen Fällen die Reaktion im Verlauf mehr als zweimal ausgeführt werden konnte, lagen für diese Gruppe im ganzen 29 Vergleichswertpaare vor. Dabei ergab es sich, daß die Differenz zwischen 2 Trübungswerten, die also hier immer mit dem klinischen Geschehen korrespondierte, bemerkenswert oft, nämlich 10 mal nur gering ausfiel und 10 % Lichtabsorption mehr oder weniger nicht überschritt, somit also nur bei Anwendung des Photometers zu erfassen war. 6 mal blieben die beiden Resultate innerhalb der Fehlergrenze konstant, entsprechend einem temporär stationären Zustand, was wiederum nur unter Verwendung des Photometers zuverlässig festzustellen war. Mit anderen Worten: Bereits in den mit bloßem Auge nicht faßbaren, geringen Schwankungen der Trübungsdichten kommt, sofern es sich um pathologische Resultate handelt, die miteinander verglichen werden, in der Regel eine direkte Abhängigkeit von Veränderungen im aktuellen krankhaften Geschehen zum Ausdruck und auch diese geringen Differenzen können deshalb vom Arzt zur Beurteilung der Situation und der Entwicklungstendenz eines krankhaften Prozesses verwendet werden. Mutatis mutandis verhält es sich mit der sicheren Feststellung einer konstant bleibenden Trübung. Wertvoll ist das exakte Erfassen der Trübungsveränderungen in jenen Fällen, in denen die sonst so empfindliche Senkungsreaktion an ihrem regulären und sinngemäßen Ausfall durch einen der bekannten Störungsfaktoren (Kreislaufstauung, Gallensäuren) gehindert wird und im Stiche läßt. Ihren Platz kann in diesen Fällen, dank der Empfindlichkeit und kurzen Latenzzeit der CdR, weitgehend vertreten die fortlaufende genaue Messung der Trübungsstärke.

Was die beiden Versager dieser Gruppe (Tab. 4, No. 207 und 221) anbelangt, mag der Grund beim ersten in einem zu geringen zeitlichen Abstand zwischen den beiden Reaktionen gelegen sein, da das Intervall von

16 Tagen für die Erholung des Leberparenchyms nach lange bestandener Kreislaufstauung offenbar nicht ausreichte und deshalb auch nicht die CdR zu verbessern vermochte. Beim zweiten Fall konnte eine Erklärung für das gegensätzliche Verhalten der CdR überhaupt nicht gefunden werden. Bei diesem Lungentuberkulösen, der kurz vor der ersten Reaktion ein Coma diabeticum überstanden hatte und der im Intervall zwischen den beiden Untersuchungen wegen einer hinzugetretenen pneumonischen Mischinfektion erfolgreich behandelt worden war, lagen die eiweißchemischen Verhältnisse zu kompliziert, um noch analysiert werden zu können.

8 Kranke wiesen im Verlauf ihres Leidens stets negative Ergebnisse auf, also Trübungswerte unter 65 % Lichtabsorption (Tab. 10, mittlere Kolonne). Bei dieser Gruppe entsprach denn auch das Verhalten der Trübungsstärke nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle dem klinischen Geschehen oder dem Ausfall anderer Kolloidstabilitätsproben. Dies kann nicht wundern, nachdem ich bereits eingangs für gesunde Versuchspersonen bei zeitlich auseinander liegenden Untersuchungen die Möglichkeit von, ohne ersichtlichen Grund, beträchtlichen Intensitätsschwankungen der Trübung festgestellt habe. Vielmehr scheint es erstaunlich und bedarf ein Wort der Erklärung, daß von den 8 Fällen dieser stets negativ reagierenden Gruppe doch 5 ein zum Verlauf völlig sinngemäßes Verhalten der CdR zeigten. Dies findet eine Erklärung in der Ausnahmestellung, die im Grunde die 5 Fälle in meinem Material einnehmen. Zweimal handelt es sich um Kontrolluntersuchungen bei stationären Zuständen, wobei die Cadmiumtrübung stabil blieb (No. 14 und 17). Die 3 anderen Kranken litten an epidemischer Hepatitis und ihre im Höhestadium der Krankheit erstmals ausgeführte CdR ergab bei allen Werte, die an der obersten Grenze des Normalbereiches lagen (No. 146 und 150) oder ihn eben leicht überschritten hatten (No. 155). Nachdem bei allen klinisch eine deutliche Besserung des Zustandes eingetreten war, wurden die Reaktionen wiederholt und ergaben nun bei allen eine entsprechende, ganz beträchtliche Senkung der Trübungswerte, nämlich von 54 auf 25, von 55 auf 40 und von 58 auf 16 % TI. Die jeweils im Höhepunkt der Krankheit gefundenen Werte dürften hier, obwohl nach unserer Einteilung noch nicht als pathologisch zu bezeichnen, doch direkt durch den Prozeß bedingt gewesen sein und lagen als typische Grenzwerte sicher über den Habitualwerten der einzelnen Individuen. Ein Hinweis auf die ähnlichen Verhältnisse bei der Beurteilung von Leukocytenzahlen liegt nahe. Im allgemeinen dürften meines Erachtens Trübungsschwankungen, die sich im Verlauf einer Krankheit stets im Normalbereich abspielen, am Krankenbett nicht zu verwerten sein. Wenn freilich, wie ich es in einem Fall beobachten konnte, eine anfänglich pathologische Trübung im Verlauf einer Heilung kontinuierlich abnimmt und sich dies auch im Normalbereich noch stufenweise fortsetzt, immer entsprechend einer zunehmenden Wiederherstellung, so wird man in solchen Fällen wohl zu Recht geneigt sein, auch in diesen letzten Stufen die objektive Bestätigung einer fortschreitenden Restitution zu sehen. Dieser Fall, der gleichzeitig ein Beispiel darstellt für die wertvollen Dienste, die die fortlaufende Trübungsmessung leisten kann beim Stummbleiben der Senkungsreaktion, sei zum Abschluß dargestellt.

No. 187. 30 j. Arzt. Vor 14 Tagen an Hepatitis epidem. erkrankt. Ikterus rasch zunehmend, rapide Verschlechterung des AZ, Zeichen ikterischer Nephrose.

Am 3. 8. 1948 auf dem Höhepunkt: CdR 73 % TI, SR 5/15, Takata neg. Koagulationsband wenig rechts verschoben. Bil. 33,6 mg%. Mitte August Umschwung, langsamer Beginn der Regression.

Am 24. 8. 1948: CdR 62,5 % TI, SR 5/12, Takata neg. Koagulationsband normal. Bil. 8,5 mg%.

Weiterhin kontinuierliche, langsame subjektive und objektive Besserung.

Am 7. 9. 1948: CdR 43 % TI, SR 3/6, Bil. 4,1 mg%.

14 Tage später, am 19. 9, Spitalaustritt in Heilung, aber noch weiter behandlungsbedürftig. 15. 10. 1948 Wiederaufnahme der Arbeit. 2 Monate später bei völligem Wohlbefinden Kontrolluntersuchung:

am 10. 12. 1948: Cd-R 28 % TI, SR 3/5, Takata neg., Bil. 1,2 mg%.

VI. Zusammenfassung.

1. Es wird eine einfache Methode beschrieben, die bei der von *Wuhrmann* und *Wunderly* eingeführten Cadmiumreaktion die Verwendung des Pulfrisch'schen Stufenphotometers zur Messung der auftretenden Trübung im Serum gestattet, wobei einzig die verwendete Menge von Serum und Reagens gegenüber der Originalmethode verändert wird. Dadurch werden exakte und objektive Resultate erhalten, die sich beim einzelnen Patienten, aber auch von Ort zu Ort besser miteinander vergleichen lassen. Ferner wurden die störenden Einflüsse von nativen Serumtrübungen und Bilirubinaemie ausgeschaltet. Die Fehlergrenze der Methode liegt bei ± 5 % Lichtabsorption am Photometer.

2. Bei 230 mittels dieser Methode untersuchten gesunden und kranken Personen trat 5 Minuten nach Zusatz des Reagens zum Serum in jedem Falle eine photometrisch meßbare Trübung des Serums auf. Oft war diese sowohl bei theoretisch negativ Reagierenden, als auch bei Gesunden recht beträchtlich und auch von Auge deutlich sichtbar. Aus dem Vergleich zwischen klinischem Bild und gefundenem Trübungswert unter Berücksichtigung der bis jetzt bekannten Erfahrungen mit der Cadmiumreaktion ergab sich folgende Einteilung der Trübungswerte:

a) Trübungswerte bis 55 % Lichtabsorption sind als normal zu betrachten.

b) Trübungswerte von 56 – inkl. 65 % Lichtabsorption müssen als zweifelhafte Resultate aufgefaßt werden. Es liegen ihnen u. U. leicht pathologische Veränderungen in der Kolloidstabilität des Serums zu Grunde, denen aber für die Praxis noch keine verwertbare Bedeutung zukommt.

Im Sinne von *Wuhrmann* und *Wunderly* sind die Trübungswerte dieser beiden Gruppen als negative Ergebnisse zu betrachten.

c) Trübungswerte von mehr als 65 % Lichtabsorption beruhen in jedem Falle mit Sicherheit auf pathologischen Veränderungen in der Kolloidstabilität des Serums und sie entsprechen den positiven Resultaten von *Wuhrmann* und *Wunderly*.

3. Wertvoll ist die exakte Messung der Trübung mittels des Photometers besonders dann, wenn Schwankungen der Trübungsdichte, wie sie

im Verlauf von krankhaften Prozessen auftreten, verfolgt werden sollen. Es ließ sich für die Trübungswerte innerhalb des pathologischen Bereiches nachweisen, daß bereits eine geringe Zunahme resp. Verminderung der Trübungsintensität, die sich von bloßem Auge nicht oder nur unsicher erkennen läßt, fast regelmäßig im Zusammenhang steht mit einer entsprechenden Veränderung im aktuellen Zustandsbild des Organismus im Sinne einer Verschlechterung resp. Besserung. Von besonderem Wert ist deshalb das genaue Erfassen solcher Trübungsschwankungen in jenen Fällen, bei denen andere Eiweißreaktionen, speziell die Senkungsreaktion, durch irgendwelche Störungsfaktoren an einem sinngemäßen Ausfall verhindert, im Stiche lassen.

Nicht unterlassen möchte ich, an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank auszusprechen den Herren Prof. A. Gigon und Dr. M. Noverraz für ihre wertvolle Mithilfe bei dieser Arbeit, den Herren Prof. R. Massini, P.-D. Dr. H. Ludwig, P.-D. Dr. O. Merkelbach, Dr. A. Perret-Gentil, Dr. A. Thurnherr, verschiedenen Ärzten in der Stadt Basel, sowie Herrn Dr. M. Leder in Rheinfelden und Dr. A. Lehner in Luzern für die Überlassung von Material und Krankengeschichten. Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. A. Werthemann in Basel für die gewährte Einsichtnahme in die Sektionsprotokolle, sowie Herrn Prof. F. Wuhrmann in Zürich für die Vermittlung der italienischen Literatur.

LITERATUR

1. *Berner, A.*: Helv. med. acta 16, 3, 1949.
2. *Bubb, W. und A. Pedrazzini*: Schweiz. med. Wschr. 8, S. 167 ff, 1949.
3. *Di Guglielmo, R., M. Pezza, V. de Franciscis*: Il Progresso medico II, 21, 1946.
4. *Hauenstein, W.*: Inaugural-Diss., Zürich 1947.
5. *Müller, Th.*: Schweiz. med. Wschr. 30, S. 796 ff, 1947.
6. *Ninni, M.*: La Riforma medica 5-6, 1947.
7. *Pedrazzini, A., G. Rossi, F. Wuhrmann*: Schweiz. med. Wschr. 13, S. 289 ff, 1949.
8. *Rossi, G.*: Inaugural-Diss., Zürich 1949.
9. *Staub, H.*: Schweiz. med. Wschr. 28, S. 623 ff, 1946.
10. *Werthemann, A.*: Vortrag vor der med. Gesellschaft Basel am 7. 11. 1946. Ref. Schweiz. med. Wschr. 42, S. 1114, 1947.
11. *Wuhrmann, F. und Ch. Wunderly*: Schweiz. med. Wschr. 51, S. 1128 ff, 1945.
12. *Wuhrmann, F. und Ch. Wunderly*: Experientia 2, S. 318, 1946.
13. *Wuhrmann, F. und Ch. Wunderly*: Die Bluteiweißkörper des Menschen (Benno Schwabe, Basel 1947).
14. *Wuhrmann, F., Ch. Wunderly, W. Bubb*: Schweiz. med. Wschr. 25/26, S. 667 ff, 1947.
15. *Ziegler, M.*: Inaugural-Diss., Zürich 1947.

Curriculum vitae.

Geboren wurde ich am 2. Januar 1919 in Basel. Ich besuchte die dortige Primarschule und die unteren vier Klassen des humanistischen Gymnasiums. Die höheren Gymnasialklassen und die Maturität absolvierte ich an der Stiftsschule in Engelberg. Dem Medizinstudium oblag ich mit Ausnahme von einem klinischen Semester, das ich in Lausanne verbrachte, an der Universität Basel, wo ich 1945 das eidgenössische Staatsexamen ablegte. Seither war ich am Bezirksspital Rheinfelden und am Kantonsspital Luzern als Assistenzarzt tätig. Zur Zeit arbeite ich in gleicher Eigenschaft an der psychiatrischen Universitätsklinik Basel.

